

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001131

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-024875  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP 2005/001131

10. 3. 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    1 月 3 0 日  
Date of Application:

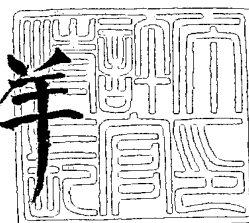
出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 2 4 8 7 5  
Application Number:  
[ST. 10/C] :                      [ J P 2 0 0 4 - 0 2 4 8 7 5 ]

出        願        人                      旭化成ケミカルズ株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号    出証特 2 0 0 5 - 3 0 1 8 7 0 3

【書類名】 特許願  
【整理番号】 X1031528  
【提出日】 平成16年 1月30日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 9/16  
【発明者】  
    【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 2 丁目 1 番 3 号 旭化成ケミカルズ株式会社内  
    【氏名】 山崎 有亮  
【発明者】  
    【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 2 丁目 1 番 3 号 旭化成ケミカルズ株式会社内  
    【氏名】 大生 和博  
【発明者】  
    【住所又は居所】 宮崎県延岡市旭町 2 丁目 1 番 3 号 旭化成ケミカルズ株式会社内  
    【氏名】 伊吹 一郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 303046314  
    【氏名又は名称】 旭化成ケミカルズ株式会社  
    【代表者】 藤原 健嗣  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 228095  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

セルロース一次粒子が凝集した二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が  $0.265 \text{ cm}^3 / \text{g}$  以上であり、I 型結晶を含有し、平均粒子径が  $30 \mu\text{m}$  を超え、比表面積が  $1.3 \sim 20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、安息角が  $44^\circ$  未満であり、水中で崩壊する性質を有することを特徴とする多孔質セルロース凝集体。

## 【請求項 2】

平均粒子径の異なる 2 種以上のセルロース一次粒子群と液媒体とを含み、セルロース分散粒子の平均粒子径が  $1 \sim 110 \mu\text{m}$  である分散液を、乾燥する工程を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の多孔質セルロース凝集体の製造方法。

## 【請求項 3】

1 種以上の活性成分と請求項 1 または 2 に記載の多孔質セルロース凝集体とを含むことを特徴とする成型体組成物。

## 【書類名】明細書

## 【発明の名称】多孔質セルロース凝集体

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、化学工業分野、特に医薬、食品で主として賦形剤として有用なセルロース凝集体およびその組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来、医薬、食品、その他化学工業分野等において、結晶セルロース、粉末セルロース等のセルロース粒子を賦形剤として用いることにより、活性成分を含有する成型体を調製することは、広く行われており、このセルロース粒子には、良好な、成形性、流動性、崩壊性が求められている。

特許文献1には、水に対して不溶性もしくは難溶性で有機溶媒に可溶の結晶性物質などの第三成分と混合し、これを水もしくは水溶性有機溶媒の水溶液を用いて造粒、乾燥した後、第三成分を有機溶媒で抽出・除去して得られる結晶形がI型であり、細孔径が $0.1\mu\text{m}$ 以上であり、気孔率が20%以上の細孔を有し、かつ350メッシュ以上の留分が90重量%以上ある多孔性セルロース粒子（本願の比較例5に相当）が記載されている。該公報に記載される多孔性セルロース粒子は、そのセルロース一次粒子が、その粒子の境界が不明瞭なほどに様に連続したフィルム状の緻密で強固なセルロース壁構造を形成するため、本発明の多孔質セルロース凝集体と粒子構造が全く異なる。該セルロース粒子は、流動性に優れるものの、圧縮時の塑性変形性に乏しく、成形性が悪い上、緻密で強固なセルロース隔壁へ水が浸透しにくいので、水中に分散させたときに、より小さなセルロース分散粒子へと崩壊せず、成型体の崩壊性にも劣る問題がある。

## 【0003】

特許文献2には、有機溶媒に分散させた微粒子状天然セルロースをスプレードライ法により造粒、乾燥することで得られる、結晶形がI型であり、比表面積が $20\text{m}^2/\text{g}$ 以上で、直径 $0.01\mu\text{m}$ 以上の細孔容積が $0.3\text{cm}^3/\text{g}$ 以上の多孔質構造を有し、平均粒子径が大きくとも $100\mu\text{m}$ である多孔性微小セルロース粒子（本願の比較例6に相当）が記載されているが、この微小セルロース粒子も上記セルロース壁構造を有しており、本発明の多孔質セルロース凝集体と粒子構造が全く異なる。また、該セルロース粒子は、細孔容積自体は大きいものであるが、本発明の多孔質セルロース凝集体と粒子構造が異なるため、粒子内へ水が浸透し難く、崩壊性に劣るという問題がある。

## 【0004】

特許文献3には、成形性と崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が150～375、見かけ比容積が $1.84\sim 8.92\text{cm}^3/\text{g}$ 、粒度が $300\mu\text{m}$ 以下のセルロース粉末（本願の比較例7に相当）が記載されている。

特許文献4には、流動性、崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が60～375、見かけ比容積が $1.6\sim 3.1\text{cm}^3/\text{g}$ 、見かけタッピング比容積が $1.4\text{cm}^3/\text{g}$ 以上で、安息角が $35\sim 42^\circ$ 、200メッシュ以上の成分が2～80重量%である微結晶セルロース凝集体（本願の比較例8に相当）が記載されている。これらの公報に記載される実施例により得られたセルロース粉末は、水銀ポロシメトリーを用いた、細孔分布測定結果によれば、粒子内細孔容積が小さく、本発明の如く意図的に形成させた細孔構造とは全く異なる。このため、これらのセルロース粉末は比表面積が $0.6\sim 1.2\text{m}^2/\text{g}$ と小さく、圧縮成形性が低い。これらの特許文献には、見掛け比容積の値を調整して、セルロース粒子の成形性、流動性、崩壊性を制御することが開示されているが、見掛け比容積が $2.0\sim 2.9\text{cm}^3/\text{g}$ である比較的小さい範囲においては、流動性、崩壊性に優れるものの、成形性が満足いくものではなく、一方、 $3.0\sim 3.2\text{cm}^3/\text{g}$ とやや見掛け比容積が大きくなると、成形性は優れるが、流動性、崩壊性が悪くなるという、問題があった。

## 【0005】

特許文献5には、成形性の良いセルロース粉末として、平均粒子径が大きくとも $30\mu\text{m}$ であり、かつ比表面積が $1.3\text{m}^2/\text{g}$ である $\beta$ -1,4-グルカン粉末(本願の比較例1に相当)が記載されている。該公報に記載される $\beta$ -1,4-グルカン粉末は、二次凝集構造を有さず、個々の一次粒子が単独で存在している。このグルカン粉末は、良好な成形性を有するものの、崩壊性に劣る上、平均粒子径が小さいため、流動性に乏しいという問題があった。

特許文献6には、成形性と崩壊性が良いセルロース粉末として、セルロース質物質を加水分解して得られる平均重合度 $100\sim 375$ 、酢酸保持率が $280\%$ 以上で、川北式( $P \cdot V_0 / (V_0 - V) = 1 / a \cdot b + P / a$ )の $a$ 値が $0.85\sim 0.90$ 、 $b$ 値が $0.05\sim 0.10$ であり、見かけ比容積が $4.0\sim 6.0\text{cm}^3/\text{g}$ 、実質的に $355\mu\text{m}$ 以上の粒子がなく、平均粒子径が $30\sim 120\mu\text{m}$ であるセルロース粉末(本願の比較例9に相当)についての記載がある。該公報に記載される実施例の方法で得られたセルロース粉末も、水銀ポロシメトリーを用いた、細孔分布測定結果によれば、粒子内細孔容積が小さいため、本発明の如く意図的に形成させた細孔構造とは全く異なる。該セルロース粉末は圧縮成形性と崩壊性に優れるとの記載があるが、具体的に開示されている、最もバランスの優れる実施例について安息角を測定すると $55^\circ$ を越えており、流動性は充分満足のいくものではなく、流動性に乏しい活性成分が多く配合される処方等では錠剤重量の変動係数が大きくなり、薬物の含量均一性に影響を及ぼすという課題があった。また、該公報のセルロース粉末では、高圧下で成型した場合には高硬度を付与できるものの、意図的に形成させた粒子内細孔がなく、粒子内部への水の浸透性が低いため、崩壊が遅延するという問題があった。

#### 【0006】

特許文献7には、成形性と流動性と崩壊性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $100\sim 375$ 、 $75\mu\text{m}$ の篩を通過し $38\mu\text{m}$ 篩上に残留する粒子が全重量の $70\%$ 以上で、かつ、粒子の長径短径比の平均値が $2.0$ 以上であることを特徴とする結晶セルロース(本願の比較例10に相当)が記載されている。

特許文献8には、成形性と崩壊性、流動性が良いセルロース粉末として、平均重合度が $150\sim 450$ 、 $75\mu\text{m}$ 以下の粒子の平均 $L/D$ (長径/短径比)が $2.0\sim 4.5$ 、平均粒子径が $20\sim 250\mu\text{m}$ 、見かけ比容積が $4.0\sim 7.0\text{cm}^3/\text{g}$ 、安息角が $54^\circ$ 以下であり、比表面積が $0.5\sim 4\text{m}^2/\text{g}$ であるセルロース粉末(本願の比較例2、3に相当)の記載がある。これらの公報に記載されるセルロース粉末も、上記と同様、水銀ポロシメトリーで測定した粒子内細孔容積が小さいため、本発明の如く意図的に形成させた細孔構造とは全く異なる。これらの公報に記載されるセルロース粉末は、粒子の形状を細長くすることで、成型体に高い硬度を付与するものであるが、細長い形状を有するが故に、見かけ比容積が大きくなり、成形性が高いものほど流動性が低下する。これらの公報に記載される実施例のセルロース粉末において、最も流動性が良好なものについて安息角を測定すると $44^\circ$ であり、例えば、流動性に乏しい活性成分が多く配合される処方、かつ高速度で連続成形する場合に、錠剤重量の変動係数が大きくなり、薬物の含量均一性に影響を及ぼすため、流動性の点で満足いくものではなかった。さらに、これらの公報に記載されるセルロース粉末も、高圧下で成型した場合には高い硬度を付与できるものの、意図的に形成させた粒子内細孔がなく、粒子内部への水の浸透性が低いため、崩壊が遅延するという問題があった。

これら、特許文献5～8に記載されるセルロース粉末は、見掛け比容積が $2.3\sim 6.4\text{cm}^3/\text{g}$ 以上の大きい領域において、十分な成形性は得られるものの、流動性、崩壊性が悪化するという問題があった。

#### 【0007】

特許文献9には、流動性の良いセルロース粒子として平均重合度が $60\sim 375$ である結晶セルロースを $10\sim 70\%$ および水溶性添加剤を $10\sim 90\%$ 含有する薬学的に不活性な球状核が、また、特許文献10には、結晶セルロースを $50\%$ 以上含有する粉体を混合攪拌造粒機で混合しながら、蒸留水を加え練合し、吸水能が $0.5\sim 1.5\text{ml}/\text{g}$ 、

真球度が0.7以上、タッピング見掛け比容積が $0.65 \text{ g/mL}$ 以上、摩損度が1%以下、平均重合度が60~375である結晶セルロースを50%以上含有する薬学的に不活性な球状核（本願の比較例11に相当）が、特許文献11には、加水分解したセルロース粒子を、機械的に粒径を減少させ、スプレー乾燥した少なくとも $0.4 \text{ g/cm}^3$ の疎かさ密度（見かけ比容積では、 $2.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ）を有し、球状であり、平均粒子径が $5 \sim 35 \mu\text{m}$ である滑らかな表面をもつ微結晶セルロース粒子、特許文献12には、セルロース質材料を平均重合度が60~350になるまで加水分解し、次いで平均粒子径が $15 \mu\text{m}$ になるまで機械的に摩砕し、得られた結晶セルロースを含む分散液を、液滴の形態で乾燥し得られる、平均重合度が60~350の結晶セルロースを10%以上含有し、タッピング見掛け比容積が $0.60 \sim 0.95 \text{ g/mL}$ 、真球度が0.7以上、形状係数が1.10~1.50、及び平均粒子径が $10 \sim 400 \mu\text{m}$ であるセルロース系粒子（本願の比較例12に相当）が記載されている。

#### 【0008】

これらの公報に記載されるセルロース粒子も二次凝集構造とはならず、これらの特許文献に記載されている実施例の方法で得られたセルロース粒子は、見掛け比容積が $2.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以下であり、球に近い形状を有し、流動性に優れるものの、圧縮成形性に劣り、常用される圧縮圧 $10 \sim 20 \text{ MPa}$ では実用上十分な硬度を有する成型体とならない。

上記のように、従来の技術のセルロース粒子においては、成形性、流動性、崩壊性は、互いに相反するも性質であり、これらすべての物性をバランスよく兼ね備えた、セルロース粒子の実現が望まれていた。

【特許文献1】特開平1-272643号公報

【特許文献2】特開平2-84401号公報

【特許文献3】特公昭40-26274号公報

【特許文献4】特公昭53-127553号公報

【特許文献5】特開平2-84401号公報

【特許文献6】特開平6-316535号公報

【特許文献7】特開平11-152233号公報

【特許文献8】WO02/02643号パンフレット

【特許文献9】特開平4-283520号公報

【特許文献10】特開平7-173050号公報

【特許文献11】特表平7-507692号公報

【特許文献12】WO02/36168号パンフレット

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明は、粒内細孔容積の大きいセルロース凝集体を実現することにより、各種活性成分を含む成型体の製造に用いられる、優れた成形性、流動性、崩壊性を有する賦形剤を提供することを課題とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

本発明者らは、前記課題を解決するため、セルロース凝集体の粒子構造を制御し、二次凝集構造を発現させ、セルロース凝集体の粒子内細孔容積を高め、セルロース凝集体の粉体物性を特定の範囲に制御することにより、本発明をなすに至った。

すなわち本発明は、下記の通りである。

1. セルロース一次粒子が凝集した二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が $0.265 \text{ cm}^3/\text{g}$ 以上であり、I型結晶を含有し、平均粒子径が $30 \mu\text{m}$ を超え、比表面積が $1.3 \sim 2.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 、安息角が $44^\circ$ 未満であり、水中で崩壊する性質を有すること特徴とする多孔質セルロース凝集体。（請求項1と2を併せました。）

2. 平均粒子径の異なる2種以上のセルロース一次粒子群と液媒体とを含み、セルロース分散粒子の平均粒子径が $1 \sim 110 \mu\text{m}$ である分散液を、乾燥する工程を含むことを特

微とする 1. に記載の多孔質セルロース凝集体の製造方法。(下線部これで結構です)

3. 1 種以上の活性成分と 1. または 2. に記載の多孔質セルロース凝集体とを含むことを特徴とする成型体組成物。

【発明の効果】

【0011】

本発明の高流動性多孔質セルロース凝集体は、成形性、流動性、崩壊性に極めて優れているため、各種活性成分を含む成型体の製造において、本発明の多孔質セルロース凝集体を賦形剤として使用する際に、活性成分との混合均一性に優れ、重量ばらつきがなく、活性成分の含量均一性に優れ、十分な硬度を有し、打錠障害がなく、摩損度が低く、崩壊性が優れる成型体が簡便な方法で提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明について、特にその好ましい形態を中心に、以下具体的に説明する。

本発明の多孔質セルロース凝集体は、一次粒子が凝集した二次凝集構造を有する必要がある。これは、走査型電子顕微鏡 (SEM) にて、250 倍、1500 倍で、粒子表面を観察した場合に、一次粒子の境界が明確な二次凝集構造のことをいう。一次粒子が凝集した二次凝集構造は、崩壊性と密接に関係し、この粒子構造でない場合は、崩壊性が悪化するので好ましくない。一次粒子の境界が明確でなく、例えばフィルム状の緻密で連続したセルロース隔壁を有する場合は、セルロース一次粒子が緻密に連続し、強固に結合しているため、水中で粒子が崩壊せず、成型体の崩壊性も悪くなるので好ましくない。

【0013】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、その粒子内細孔容積が  $0.265 \text{ cm}^3 / \text{g}$  以上である必要がある。上限は特に制限しないが、粒子に付与しうる体積の限界を考慮すると、 $3 \text{ cm}^3 / \text{g}$  以下程度である。粒子内細孔容積が大きい多孔質粒子は、塑性変形性に優れ、圧縮時に粒子が潰れ易いため、成形性に優れる。本発明の多孔質セルロース凝集体は、元々のセルロースに由来するものに加えて、意図的に凝集粒子内細孔容積を大きくしたものであり、このように粒子自身の構造を変えることで塑性変形性を高めたものである。そのため、粒子の見掛け比容積によらず、高い圧縮成形性を発現する。粒子内細孔容積が、 $0.265 \text{ cm}^3 / \text{g}$  未満の場合は、セルロース一次粒子が本来有する粒子内細孔、もしくは意図的に形成させず自然とセルロースが凝集したことによる粒子内細孔しか持たないため、塑性変形性に乏しく、成形性を高めるためには、粒子の見掛け比容積を大きくせねばならないため、結果的に粒子の流動性が悪くなる。本発明の多孔質セルロース凝集体は、その比較的小さい見かけ比容積で良好な成形性を確保できるため、結果的に流動性にも優れたものが得られる。

【0014】

本発明の多孔質セルロース凝集体の細孔径分布は、例えば、水銀ポロシメトリーにより測定される。特に、 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$  の範囲に、「明確なピーク」を識別できることが好ましい。また、細孔分布のピークトップである中央細孔径は、粒子内への水の浸透性に密接に関わるものであり、中央細孔径は  $0.3 \mu\text{m}$  以上が好ましい。中央細孔径が  $0.3 \mu\text{m}$  以上の時に水の浸透速度が大きくなり、崩壊性がいっそう向上する。中央細孔径は大きいほど好ましいが、その分布範囲を考慮すると、せいぜい  $5 \mu\text{m}$  程度である。

【0015】

本発明の多孔質セルロース凝集体の結晶形は I 型でなければならない。セルロースの結晶形としては、I 型、II 型、III 型、IV 型などが知られており、その中でも特に I 型は、「天然セルロース」、II 型は「再生セルロース」と呼ばれ、汎用され、III 型、IV 型は実験室スケールでは得られているものの工業スケールでは汎用されていない。天然セルロースは古来、植物性繊維として食用に供しており、現在では液状食品の分散安定剤や、医薬品賦形剤として広く使用されている。一方、再生セルロースは、二硫化炭素、水酸化ナトリウム等の化学品溶液、溶剤を取り除き、再生させ、結晶構造を変えたものであり、一部湿式で食品用保形剤として使用されている。結晶形が II 型である再生セル



ロースは、結晶形がI型の天然セルロースから、結晶形が変わることで、粒子が剛直になり、圧縮時の塑性変形性が低下し、成型体に十分な硬度を付与できないので好ましくない。

#### 【0016】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、その平均粒子径が $30\mu\text{m}$ を越えなければならない。好ましくは $30\mu\text{m}$ を超え、 $250\mu\text{m}$ 以下である。平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以下であると、セルロース粒子同士が凝集するため、活性成分と混合する際に、活性成分が均一に分散しにくく、得られた成型体の活性成分ばらつきが大きくなりやすく、また、連続生産する際の成型体の重量ばらつきも大きくなる傾向にある。また、平均粒子径が $250\mu\text{m}$ を超えると、流動性の悪い活性成分と混合した処方粉体を連続で圧縮する際に、分離偏析を生じやすい。

本発明の多孔質セルロース凝集体の比表面積は、 $1.3\text{m}^2/\text{g} \sim 20\text{m}^2/\text{g}$ でなければならない。比表面積が $1.3\text{m}^2/\text{g}$ 未満であると、圧縮成形性が低くなり、成型体に高い硬度、低い摩損度を付与しにくい。また、比表面積が $20\text{m}^2/\text{g}$ を超えると、セルロースにより失活しやすい活性成分と配合した場合に、セルロースと活性成分の接触面積が過度に大きくなりやすく、活性成分が失活しやすい。

#### 【0017】

本発明の多孔質セルロース凝集体の安息角は、 $44^\circ$ 未満でなければならない。通常、活性成分は、服用した際の胃液・腸液媒体中で拡散し、迅速に薬効を高められるよう調製されるものであり、粉碎を施されたり、元々微粉化しているものが多い。それらは微粉であるが故、流動性が悪いものであるが、セルロース粉末の安息角が $44^\circ$ 以上では、流動性が悪い活性成分を多量に配合した場合に混合末の流動性が低下しやすい。特に数万～数十万錠/時の高速打錠時における成型体の重量ばらつきが大きくなる傾向がある。安息角は小さいほど流動性がよいが、好ましくは $25 \sim 42^\circ$ 、より好ましくは $25 \sim 40^\circ$ である。安息角が $25^\circ$ 未満であると、活性成分との分離偏析が生じやすい。

#### 【0018】

本発明の多孔質セルロース凝集体の見かけ比容積は、 $2.0 \sim 6.0\text{cm}^3/\text{g}$ でなければならない。本発明の多孔質セルロース凝集体は、多孔質構造を有するため、従来のものに対し、見かけ比容積のほぼ全域に渡って、硬度、流動性、崩壊性をバランスよく有するものである。高い圧縮成形性を付与するためには見かけ比容積が $2.0\text{cm}^3/\text{g}$ 以上、高い流動性を付与するために見かけ比容積が $6.0\text{cm}^3/\text{g}$ 以下が好ましい。特に好ましくは、 $2.5 \sim 5.0\text{cm}^3/\text{g}$ である。

#### 【0019】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、DSCにより測定される束縛水量が $0.01\text{g}$ 以上であることが好ましい。セルロース粒子中には、自由水、束縛水、不凍水の3種類の水が存在するといわれている。ここに示す自由水、束縛水は、それぞれ示差走査熱量分析(DSC)により測定される(PERKIN ELMER製 DSC7を使用し、測定温度 $-50 \sim 30^\circ\text{C}$ 、昇温速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ において測定)  $0^\circ\text{C}$ 付近のピーク面積、 $-30 \sim 40^\circ\text{C}$ のピーク面積で示され、不凍水は、DSCでピークが出現しないものに相当し、Karl-Fischer法により測定される全水分量から、自由水、束縛水を引いたものに相当する。束縛水は、多ければ多いほど圧縮成形性が高くなるので好ましく、その上限は特に制限されない。束縛水量は、 $0.15\text{g}$ 以上であることがより好ましく。さらに好ましくは $0.20\text{g}$ 以上である。

#### 【0020】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、インバースガスクロマトグラフ(IGC: Surface Measurement System Ltd. 製、 $303\text{K}$ 、相対湿度 $0\%$ )により測定される表面自由エネルギー( $\gamma_s^d$ )が、 $65\text{mJ}/\text{m}^2$ 以下であることが好ましい。セルロース粒子は、その粒子表面に表面自由エネルギーをもつといわれている。IGCは、カラムに試料を投入し、それに、デカン、ノナン、オクタン、ヘキサン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、1,4-ジオキサン、エタノール、メタン等の極性の

異なる有機溶媒ガスを通し、カラム通過時における保持時間から算出される、粒子の表面状態を表すものであり、次式により得られる  $\gamma_s^d$  で表される。

【0021】

【化1】

$$RT \ln V_R^0 = 2N_A (\gamma_s^d)^{\frac{1}{2}} a (\gamma_L^d)^{\frac{1}{2}} + const$$

【0022】

上式における各記号は、それぞれ、R: 気体定数 ( $J \cdot mol^{-1} \cdot K^{-1}$ )、T: カラム温度 (K)、 $V_R^0$ : 気体の保持容積 ( $cm^3$ )、 $N_A$ : アボガドロ定数 ( $mol^{-1}$ )、 $\gamma_s^d$ : 粒子の表面自由エネルギー ( $mJ \cdot m^{-2}$ )、a: 吸着成分の分子断面積 ( $m^2$ )、 $\gamma_L^d$ : 吸着成分の液体状態の表面張力を示し、表面自由エネルギー  $\gamma_s^d$  は、 $RT \ln V_R^0$  ( $kJ/mol$ ): 測定値と、 $a (\gamma_L^d)^{1/2}$  ( $m^2 (J/m^2)^{1/2}$ ): 設定値をプロットした際の傾きとして表される。特に好ましくは、 $60 mJ/m^2$  以下である。この表面自由エネルギーは、セルロース粒子の流動性に寄与するものであり、小さければ小さいほどよく、その下限は特に制限されない。

【0023】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、セルロースを 0.5 g 計りとり、臼 (菊水製作所製、材質 SUS 2, 3 を使用) に入れ、直径 1.1 cm の円形平面杵 (菊水製作所製、材質 SUS 2, 3 を使用) で圧力が 10 MPa、20 MPa になるまで圧縮し (アイコーエンジニアリング製、PCM-1A 使用、圧縮速度は 1 cm/分)、目標圧で 10 秒間保持する条件下で得られる円柱状成型体の硬度が、それぞれ 60 N 以上、165 N 以上であることが好ましい。それぞれの条件において、10 MPa の硬度が 60 N 未満、20 MPa の硬度が 165 N 未満であると、活性成分を多量に配合し、数万~数十万錠/時で製した成型体の硬度が低く、摩損や、キャッピング等の打錠障害が発生しやすい。ここに示す錠剤硬度は高ければ高いほどよいが、せいぜい 10 MPa の硬度が 160 N、20 MPa の硬度が 450 N である。

【0024】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、上記の方法で、20 MPa になるまで圧縮し、目標圧で 10 秒間保持する条件下で得られる円柱状成型体の崩壊時間は、崩壊性の点で 7 秒以下であることが好ましい。この崩壊時間は短ければ、短いほどよい。通常、活性成分は、服用した際の胃液・腸液媒体中で拡散し、迅速に薬効を高められるよう調製されるものであるが、成型体の崩壊時間が長くなると、成型体からの薬物の溶出が遅くなり、消化管で速やかに吸収されず、即効性が低下する傾向がある。

【0025】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、アセトアミノフェン ( (株) エーピーアイ製、粉末タイプ) 55 部、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル (株) 製、商品名、アエロジル 200) を 0.25 重量部、セルロース粒子を 27 重量部、クロスポビドン (BASF 製、商品名、コリドン CL) 2 重量部、造粒乳糖 (ラクトースニュージーランド製、商品名、Super-Tab) 15 部を 100 L スケールの V 型混合機 (ダルトン社製) に入れて、30 分間混合し、次いでステアリン酸マグネシウム (太平化学産業 (株) 製、植物性) を 0.5 重量部入れてさらに 5 分間混合し、処方粉体を得て、得られた処方粉体を、ロータリー打錠機 (菊水製作所製、商品名、LIBRA-II 36 本立て 回転盤  $\phi 410 mm$ ) を使用し、直径 8 mm、12 R の杵を用いてターンテーブル回転数 50 rpm、圧縮力 7.5 kN で打錠し、得られた重量 200 mg の成型体の硬度が、50 N 以上であり、摩損度が 1% 未満であり、打錠障害がないことが好ましい。

【0026】

成形性に乏しい薬物を多量に含有する処方に硬度を付与し、摩損度を低減するためには、成形性の高い賦形剤が必要であり、かつ高速で連続成型する際に、重量ばらつきを低減

するために、流動性の高い賦形剤が必要となる。このような低成形性の薬物を多量に配合する処方、かつ高速打錠での成型体の製造は、本発明の如く成形性に優れ、かつ流動性がすぐれる賦形剤を配合することで初めて実現しうるものである。成型体の硬度が、50 N 未満、摩損度が1%以上であると輸送中に摩損、粉立ち、割れ、欠けが生じるため好ましくない。打錠障害が発生すると、不良品が発生するので好ましくない。ここに示す硬度は、高ければ高い程よいが、せいぜい100 Nであり、摩損度は低ければ低いほどよい。

#### 【0027】

以下に本発明のセルロース粉末の製造方法について記述する。

本発明の多孔質セルロース凝集体は、平均粒子径の異なる2種以上のセルロース分散粒子群と液媒体を含む分散液であって、該セルロース分散粒子の平均粒子径が1~110  $\mu$ mであるセルロース分散液を乾燥することで得られる。

天然セルロース系物質とは、植物性でも動物性でもよく、例えば木材、竹、麦わら、稲わら、コットン、ラミー、バガス、ケナフ、ビート、ホヤ、バクテリアセルロース等のセルロースを含有する天然物由来の繊維質物質であり、セルロースI型の結晶構造を有していることが好ましい。原料として、上記のうち1種の天然セルロース系物質を使用してもよいし、2種以上を混合したものを使用することも可能である。また、精製パルプの形態で使用することが好ましいが、パルプの精製方法には特に制限がなく、溶解パルプ、クラフトパルプ、NBKPパルプ等いずれのパルプを使用してもよい。ここで天然セルロース系物質は、パルプ等の原料を加水分解してもよいし、しなくてもよい。特に加水分解する場合は、酸加水分解であっても、アルカリ酸化分解、熱水分解、スチームエクスプロージョン等であってもよく、いずれかの方法単独であっても、2種以上を併用してもよい。

#### 【0028】

上記製法において、セルロース系物質を含む固形分を、その後適当な媒体に分散させる場合に用いられる媒体としては、水が好ましいが、工業的に使用されるものであれば特に制限はなく、例えば、水及び/または有機溶剤を使用してもよい。有機溶剤としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、2-メチルブチルアルコール、ベンジルアルコールなどのアルコール類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の炭化水素類、アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類が挙げられる。特に、有機溶剤は、医薬品に使用されるものが好ましく「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に溶剤として分類されるものが挙げられる。水、有機溶剤はそれを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由であり、1種の媒体で一旦分散させたのち、その媒体を除去し、異なる媒体に分散させてもよい。

#### 【0029】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、平均粒子径の異なる2種以上のセルロース分散粒子群を混合したセルロース分散液を乾燥することにより得られる。それぞれのセルロース分散粒子群の平均粒子径には、特に制限はないが、1~110  $\mu$ mが好ましい。本発明は、この平均粒子径範囲にある平均粒子径が異なる2種以上のセルロース分散粒子群を含んでいればよく、それぞれが同じ平均粒子径である場合以外であれば、どの平均粒子径を有するものを配合してもよい。例えば、平均粒子径が異なる2種のセルロース分散粒子群を混合する際には、平均粒子径が大きいものについて10~110  $\mu$ m、小さいものは、大きいものの平均粒子径に対し0.005~0.99倍の平均粒子径であることが好ましい。さらに好ましくは、小さいものが大きい平均粒子径に対し0.01~0.8倍の平均粒子径であることが好ましい。最も好ましくは、小さいものが大きい平均粒子径に対し0.01~0.7倍の平均粒子径であることが好ましい。

#### 【0030】

2種以上の平均粒子径の異なるセルロース分散粒子群を混合することは、セルロース分散液を乾燥する際に、平均粒子径の小さいセルロース分散粒子が、平均粒子径の大きいセルロース分散粒子成分間に入ることにより、平均粒子径の大きいセルロース分散粒子同士との過度の凝集を抑制することに寄与する。この乾燥時のセルロース分散粒子の構造は、媒体が気化する際に発生する毛管凝縮を抑制するため、それぞれを一次粒子とする二次凝集

構造を取り、粒子内に大きな細孔容積を維持することに寄与する。

平均粒子径の大きいセルロース粒子群と、平均粒子径が小さいセルロース粒子群の重量比は、その目的にもよるが通常5対95～95対5の範囲が好ましい。より好ましくは、10対90～90対10であり、さらに好ましくは、20対80～80対20である。適当な重量比を選ぶことにより、本発明の細孔容積の値を制御することができる。

#### 【0031】

また、このとき上記の平均粒子径の大きいセルロース粒子組成物の粒子形状は、その長径と短径それぞれの平均値の比 ( $L/D$ ) が2.0以上であるものを用いることが好ましい。 $L/D$  が大きいほど、乾燥時の過度の粒子凝集を抑制する効果が大きく、そのため、粒子内に大きな細孔容積を維持することに寄与する。

#### 【0032】

上記の2種以上の異なる平均粒子径のセルロース粒子組成物から、その分散液を得る方法には、特に制限はないが、i) 平均粒子径の異なる複数のセルロース粒子組成物から、各々、別個に調製したセルロース粒子分散液を混合する方法、ii) 一種のセルロース粒子組成物から、一部を処理し平均粒子径の異なるものを調製し混合する方法、iii) 一つの平均粒子径を有するセルロース粒子組成物を、分画しそれぞれに処理を施し、それぞれ平均粒子径の異なるものを調製し混合する方法のいずれの方法で製造してもよい。i～iii) の製造方法は1種を単独で用いても、2種以上を併用することも自由である。ここで施す処理方法は、湿式であっても、乾式であってもよく、それぞれ湿式で得られたもの同士を乾燥前に混合しても、それぞれ乾式で得られたもの同士を乾燥前に混合しても、湿式または乾式で得られたものを組み合わせてもよい。公知の方法等特に制限はないが、例えば摩砕・粉碎してもよく、篩を使用した分級、サイクロン、遠心分離機を用いた遠心分離等の方法を用いてもよく、それらを組み合わせた方法でもよい。

#### 【0033】

摩砕方法としては、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサーなどの1方向回転式、多軸回転式、往復反転式、上下移動式、回転+上下移動式、管路式等の攪拌翼を使用する摩砕方法、ラインミキサー等の噴流式攪拌摩砕方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する摩砕方法、例えばニーダーのような軸回転押し出し式の摩砕方法でもよい。粉碎方法としては、スクリーンミル、ハンマーミル等のスクリーン式粉碎方法、フラッシュミル等の翼回転せん断スクリーン式粉碎方法、ジェットミル等の気流式粉碎方法、ボールミル、振動ボールミル等のボール式粉碎方法、翼攪拌式粉碎方法等のいずれでもよい。

#### 【0034】

上記操作により得られたセルロース分散粒子集合体は、乾燥前に5～40重量%濃度の分散液とすることが好ましい。この濃度が5重量%未満であると、得られるセルロース粒子の平均粒子径が小さくなり、自流動性が損なわれやす。また、この濃度が40重量%を超えると、セルロース粒子の見かけ比容積が小さくなり、圧縮成形性が損なわれやすい。より好ましくは、10～40重量%であり、さらに好ましくは、15～40重量%である。

#### 【0035】

また、上記5～40重量%濃度のセルロース分散液中に存在するセルロース分散粒子の平均粒子径は、1～110  $\mu\text{m}$  であることが好ましい。平均粒子径が110  $\mu\text{m}$  を越えると、乾燥後のセルロース粒子が過度に大きくなり、活性成分の種類によっては、それらと混合する際に分離編析を生じる場合がある。一方、平均粒子径が1  $\mu\text{m}$  未満であると、乾燥後のセルロース粒子が過度に小さくなり、良好な流動性を保ちにくくなる。より好ましくは、5～90  $\mu\text{m}$  であり、さらに好ましくは10～80  $\mu\text{m}$  である。ここでいう平均粒子径は、例えば、レーザー回折式粒度分布計 (HORIBA製、商品名、LA-910型) で測定される体積粒度分布測定の一般的に用いられる手法により、求めることができる。

#### 【0036】

上記平均粒子径は、その分散液中の平均分散粒子径測定による検証をおこないながら、加水分解による原料セルロースの重合度、および、セルロースの加水分解および／または分散工程の条件、特に、これら溶液の攪拌力、を調整することにより、所望の範囲に制御することができる。一般に、加水分解溶液の酸、アルカリ濃度、反応温度を高くすると、セルロース重合度が低下し、分散液中のセルロース平均分散粒子径が小さくなる傾向にあり、また、溶液の攪拌力を強めても、セルロース分散粒子の平均粒子径が小さくなる傾向にある。

#### 【0037】

乾燥方法についても特に制限はないが、例えば、凍結乾燥、噴霧乾燥、ドラム乾燥、棚乾燥、気流乾燥、真空乾燥のいずれを使用してもよく、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。噴霧乾燥する際の、噴霧方法は、ディスク式、加圧ノズル、加圧二流体ノズル、加圧四流体ノズル等のいずれの噴霧方法でもよく、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

上記の噴霧乾燥する際には、分散液の表面張力を下げる目的で、微量の水溶性高分子、界面活性剤を添加しても、媒体の気化速度を促進させる目的で発泡剤または、ガスを分散液に添加してもよい。

#### 【0038】

水溶性高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキソビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アラビアゴム、デンプン糊当の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に記載される水溶性高分子類が挙げられ、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

#### 【0039】

界面活性剤としては、例えば、リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアerylエーテル、ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンサンモノラウレート、ポリソルベート、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリド、モノオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、モノオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に界面活性剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0040】

発泡剤としては、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、バレイショデンプン、無水クエン酸、薬用石鹼、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウマクロゴール等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に記載される発泡剤類が挙げられ、1種を単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。また、医薬品添加剤以外にも、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウム等の熱分解しガスを発生する重炭酸塩類、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム等の酸と反応してガスを発生する炭酸塩類を使用してもよい。ただし、上記の炭酸塩類を使用する際には、酸とともに使用する必要がある。酸としては、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、アジピン酸等の有機酸類、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸等のプロトン酸、フッ化ホウ素等のルイス酸等の酸物質が挙げられ、医薬品・食品として使用されるものが好ましいが、それ以外でも同様の効果を有する。発泡剤ではなく、窒素、二酸化炭素、液化石油ガス、ジメチルエーテル等のガス類を分散液に含浸してもよい。

これらの水溶性高分子、界面活性剤、ガスを発生する物質は、乾燥前に添加されていればよく、その添加のタイミングには特に制限はない。

#### 【0041】

本発明でいう成型体組成物は、1種以上の活性成分と本発明の多孔質セルロース凝集体

を含有していればよく、その量に特に制限はないが、通常の使用範囲としては、活性成分は0.001~99%、本発明のセルロース粉末は1~99%である。さらに、混合、攪拌、造粒、整粒、打錠等の公知の方法で加工できる。活性成分が0.01%未満であると、治療に有効な量が確保できず、99%を超えると、本発明の多孔質セルロース凝集体が1%未満となり、実用的な硬度、摩損度、崩壊を示す成型体が得られにくい。本発明の組成物は、活性成分、セルロース粒子の他に、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤を含むことも自由である。

#### 【0042】

本発明にいう活性成分とは、医薬品薬効成分、農薬成分、肥料成分、飼料成分、食品成分、化粧品成分、色素、香料、金属、セラミックス、触媒、界面活性剤をいい、粉体状、結晶状、油状、液状、半固形状などいずれの形態でもよい、また溶出制御、苦味低減などの目的でコーティングを施したものであってもよい。活性成分は単独で使用しても、複数を併用してもよい。

例えば医薬品薬効成分としては、解熱鎮痛消炎薬、催眠鎮静薬、眠気防止薬、鎮暈薬、小児鎮痛薬、健胃薬、制酸薬、消化薬、強心薬、不整脈用薬、降圧薬、血管拡張薬、利尿薬、抗潰瘍薬、整腸薬、骨粗鬆症治療薬、鎮咳去痰薬、抗喘息薬、抗菌剤、頻尿改善剤、滋養強壮剤、ビタミン剤など、経口で投与されるものが対象となる。薬効成分は、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0043】

本発明で使用される、油状、液状活性成分としては、例えば、テプレノン、インドメタシン・ファルネシル、メナテトレノン、フィトナジオン、ビタミンA油、フェニペントール、ビタミンD、ビタミンE等のビタミン類、DHA（ドコサヘキサエン酸）、EPA（エイコサペンタエン酸）、肝油等の高級不飽和脂肪酸類、補酵素Q類、オレンジ油、レモン油、ペパーミント油等の油溶性香料等の「日本薬局方」、「局外基」、「USP」、「NF」、「EP」に記載の医薬品薬効成分等が挙げられる。ビタミンEには種々の同族体、誘導体があるが、常温で液状であれば特に限定されない。例えばd1- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、d- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0044】

半固形状活性成分としては、例えば地竜、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ボタンビ、カノコソウ、サンショウ、ショウキョウ、チンピ、マオウ、ナンテンジツ、オウヒ、オンジ、キキョウ、シャゼンシ、シャゼンソウ、石蒜、セネカ、バイモ、ウイキョウ、オウバク、オウレン、ガジュツ、カミツレ、ゲンチアナ、ゴオウ、獣胆、シャジン、ショウキョウ、ソウジュツ、チョウジ、チンピ、ビャクジュツ、チクセツニンジン、ニンジン、葛根湯、桂枝湯、香蘇散、紫胡桂枝湯、小紫胡湯、小青竜湯、麦門冬湯、半夏厚朴湯、麻黄湯等の漢方または生薬エキス類、カキ肉エキス、プロポリスおよびプロポリス抽出物、補酵素Q類等を挙げることができ、上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0045】

賦形剤としては、アクリル酸デンプン、L-アスパラギン酸、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、あめ（粉）、アラビアゴム、アラビアゴム末、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルファー化デンプン、軽石粒、イノシトール、エチルセルロース、エチレン・酢酸ビニルコポリマー、塩化ナトリウム、オリーブ油、カオリン、カカオ脂、カゼイン、果糖、軽石粒、カルメロース、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、乾燥酵母、乾燥水酸化アルミニウムゲル、乾燥硫酸ナトリウム、乾燥硫酸マグネシウム、カンテン、カンテン末、キシリトール、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グリセリン、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、L-グルタミン、クレ-、クレ-3、クレ-粒、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、軽質流

動パラフィン、ケイヒ末、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、結晶セルロース（粒）、ゲンマイコウジ、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、ゴマ油、小麦粉、コムギデンプン、小麦胚芽粉、コメコ、コメデンプン、酢酸カリウム、酢酸カルシウム、酢酸フタル酸セルロース、サフラワー油、サラシミツロウ、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化マグネシウム、 $\beta$ -シクロデキストリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、2, 6-ジブチル-4-メチルフェノール、ジメチルポリシロキサン、酒石酸、酒石酸水素カリウム、焼セッコウ、ショ糖脂肪酸エステル、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム・ゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化マグネシウム、スクラワン、ステアシルアルコール、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、ステアリン酸マグネシウム、ダイズ硬化油、精製ゼラチン、精製セラック、精製白糖、精製白糖球状顆粒、セトステアシルアルコール、ポリエチレングリコール1000モノセチルエーテル、ゼラチン、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール、第三リン酸カルシウム、ダイズ油、大豆不ケン化物、大豆レシチン、脱脂粉乳、タルク、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、中性無水硫酸ナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デキストラン、デキストリン、天然ケイ酸アルミニウム、トウモロコシデンプン、トラガント末、二酸化ケイ素、乳酸カルシウム、乳糖、乳糖造粒物、パーフィラー101、白色セラック、白色ワセリン、ハクド、白糖、白糖・デンプン球状顆粒、ハダカムギ緑葉エキス末、裸麦芽葉青汁乾燥粉末、ハチミツ、パラフィン、バレイショデンプン、半消化体デンプン、人血清アルブミン、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、フィチン酸、ブドウ糖、ブドウ糖水和物、部分アルファー化デンプン、プルラン、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水飴、粉末セルロース、ペクチン、ベントナイト、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、マルチトール、マルトース、D-マンニトール、水アメ、ミリスチン酸イソプロピル、無水乳糖、無水リン酸水素カルシウム、無水リン酸カルシウム造粒物、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、メチルセルロース、綿実粉、綿実油、モクロウ、モノステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、薬用炭、ラッカセイ油、硫酸アルミニウム、硫酸カルシウム、粒状トウモロコシデンプン、流動パラフィン、d1-リンゴ酸、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素カルシウム造粒物、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に賦形剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0046】

崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、カルボキシメチルスターチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、コメデンプン、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン等のデンプン類、クロスポビドン、クロスポビドンコポリマー等の合成高分子等の「医薬品添加物事典」（薬事日報社（株）発行）に崩壊剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0047】

結合剤としては、白糖、ブドウ糖、乳糖、果糖等の糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、エリスリトール、ソルビトール等の糖アルコール類、ゼラチン、プルラ

ン、カラギーナン、ローカストビーンガム、寒天、グルコナンナン、キサンタンガム、タマリンドガム、ペクチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム等の水溶性多糖類、結晶セルロース、粉末セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等のセルロース類、アルファー化デンプン、デンプン糊等のデンプン類、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子類、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト、ケイ酸アルミン酸マグネシウム等の無機化合物類等「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に結合剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0048】

流動化剤としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸等のケイ素化合物類等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に流動化剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、タルク等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に滑沢剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0049】

矯味剤としては、グルタミン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、1-メントール等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に矯味剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

香料としては、オレンジ、バニラ、ストロベリー、ヨーグルト、メントール、ウイキョウ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油等の油類、緑茶末等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に着香剤、香料として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0050】

着色剤としては、食用赤色3号、食用黄色5号、食用青色1号等の食用色素、銅クロロフィンナトリウム、酸化チタン、リボフラビン等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に着色剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリン、ギリチルリチン酸二カリウム、ステビア、マルトース、マルチトール、水飴、アマチャ末等の「医薬品添加物事典」(薬事日報社(株)発行)に甘味剤として分類されるものを挙げることができる。上記から選ばれる1種を単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0051】

組成物の例としては、医薬品に用いる場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、エキス剤、丸剤の固形製剤等が挙げられる。医薬品に限らず、菓子、健康食品、食感改良剤、食物繊維強化剤等の食品、固形ファンデーション、浴用剤、動物薬、診断薬、農薬、肥料、セラミックス触媒等に利用されるものも本発明に含まれる。

以下に1種以上の活性成分と本発明のセルロース粉末を主成分とする錠剤組成物の製造方法について記述するが、一例であって、本発明の効果は、以下の方法に制限されるものではない。

ここでいう活性成分とは、固形状、液状、半固形状のいずれの形態でもよく、活性成分を単体で使用しても、活性成分を媒体に溶解、懸濁、乳化して使用してもよい。方法としては、活性成分と本発明の多孔質セルロース凝集体を混合した後、圧縮成型する方法が取れる。この際に、活性成分以外に、必要に応じて他の添加剤を配合してもよく、他の添加剤としては、例えば、上記に示す賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤、溶解補助剤の成分から選ばれる1種以上を配合してもよい。



## 【0052】

添加順序には、特に制限がなく、i) 活性成分と本発明の多孔質セルロース凝集体と必要に応じ他の添加剤を一括混合し圧縮成型する方法、i i) 活性成分と、流動化剤及び／または滑沢剤等の添加剤を前処理混合し、本発明の多孔質セルロース凝集体と、必要に応じ他の添加剤を混合した後、圧縮成型する方法のいずれでもよい。i)、i i) により得られた圧縮成型用混合末に、滑沢剤を添加し、さらに混合した後、圧縮成型してもよい。

## 【0053】

特に水に難溶性の活性成分を使用する際は、以下の製造方法をとることができる。製造方法としては、例えば、i) 活性成分に粉碎を施す、またはそのまま使用し、本発明の多孔質セルロース凝集体と必要に応じてその他の成分と混合し圧縮成型する方法、i i) 活性成分を水及び／または有機溶媒及び／または溶解補助剤に溶解または分散させた後、本発明の多孔質セルロース凝集体と必要に応じて他の添加剤と混合し、必要に応じて水及び／または有機溶媒を留去し、圧縮成型する方法のいずれでもよい。圧縮成型前の活性成分の結晶形は製剤前の状態と同じであっても、異なってもよいが、安定性の点で同じであることが好ましい。水に難溶性の活性成分を使用する際は、特に溶解補助剤として、水溶性高分子、界面活性剤を併用し、媒体に分散させることが効果的である。ここでいう他の添加剤とは、本発明の多孔質セルロース凝集体以外の添加剤であり、例えば上記に示す賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、矯味剤、香料、着色剤、甘味剤、溶解補助剤等の添加剤のことである。これらの添加剤は単独で使用しても、二種以上を併用してもよい。特にi i)の方法の場合には、水に難溶性、不溶性の活性成分を一旦溶解または分散させる工程を経るため、活性成分の溶出改善の効果もある。特に医薬品活性成分の分散体として、ポリエチレングリコール等の液状分散体を併用する際は、元々の活性成分が結晶粉末であっても、それを分散させた分散体は液状または半固形状となるため、本発明の多孔質セルロース凝集体のように圧縮成形性、流動性に優れるものでないと錠剤化できない。また、医薬品活性成分の分散体として、ポリエチレングリコール等を使用する際は、活性成分が体内に吸収されたときに、血中においてポリエチレングリコールで被覆された構造をとるといわれており、肝臓で代謝され易い活性成分の薬効を持続させる効果も期待される。

## 【0054】

各成分の添加方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、小型吸引輸送装置、空気輸送装置、バケットコンベヤ、圧送式輸送装置、バキュームコンベヤ、振動式定量フィーダー、スプレー、漏斗等を用いて連続的に添加しても、一括投入してもよい。

混合方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、V型、W型、ダブルコン型、コンテナタック型混合機などの容器回転式混合機、あるいは高速攪拌型、万能攪拌型、リボン型、パグ型、ナウター型混合機などの攪拌式混合機、高速流動式混合機、ドラム式混合機、流動層式混合機を使用してもよい。またシェーカー等の容器振とう式混合機を使用することもできる。

## 【0055】

組成物の圧縮成形方法は、通常行われている方法であれば特に制限はないが、臼と杵を使用し所望の形状に圧縮成形する方法、予めシート状に圧縮成形した後所望の形状に切断する方法でもよい。圧縮成形機としては、例えば、静圧プレス機、ブリケットティングローラー型プレス機、平滑ローラー型プレス機等のローラー式プレス機、シングルパンチ打錠機、ロータリー打錠機等の圧縮機を使用できる。

溶解または分散方法としては、通常行われる溶解、分散方法であれば特に制限はないが、ポータブルミキサー、立体ミキサー、側面ミキサーなどの1方向回転式、多軸回転式、往復反転式、上下移動式、回転+上下移動式、管路式等の攪拌翼を使用する攪拌混合方法、ラインミキサー等の噴流式攪拌混合方法、気体吹き込み式の攪拌混合方法、高剪断ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザー等を使用する混合方法でも、シェーカーを使用する容器振とう式混合方法等を用いてもよい。

## 【0056】

上記の製造方法において使用する有機溶剤としては、医薬品に使用されるものであれば、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に溶剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

溶解補助剤としての水溶性高分子としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、デンプン糊等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に記載される水溶性高分子が挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0057】

溶解補助剤としての油脂としては、例えば、ステアリン酸モノグリセリド、ステアリン酸トリグリセリド、ステアリン酸ショ糖エステル、流動パラフィン等のパラフィン類、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油等の硬化油類、ヒマシ油、ステアリン酸、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に記載される油脂が挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0058】

溶解補助剤としての界面活性剤としては、例えば、リン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンサンモノラウレート、ポリソルベート、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリド、モノオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、モノオキシエチレンソルビタンモノステアレート、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、ラウリル硫酸ナトリウム等の「医薬品添加剤事典」（薬事日報社（株）発行）に界面活性剤として分類されるものが挙げられ、それを単独で使用しても、2種以上を併用することも自由である。

#### 【0059】

本発明でいう錠剤とは、本発明の多孔質セルロース凝集体と、1種以上の活性成分と必要に応じて他の添加剤を含んだものであって、圧縮成形により得られ得る成型体をいう。本発明の多孔質セルロース凝集体を配合した錠剤用組成物は、特に、複雑な工程を経ずに直接打錠法のような簡便な方法で実用硬度が得られるものであるが、必要に応じて乾式顆粒圧縮法、湿式顆粒圧縮法、後末法、予め圧縮成形した錠剤を内核とする多核錠、予め圧縮した複数の成型体を重ねて再度圧縮する多層錠の製造方法等のいずれかの製造方法を使用してもよい。

#### 【0060】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、圧縮成形性、自流動性、崩壊性の賦形剤として要求される諸物性に優れるので、特に錠剤硬度が出にくく、錠剤表面の割れ、かけ、内部からの剥離、クラック等の打錠障害を生じやすい、薬物を多種、大量に含む錠剤、例えば大衆薬、漢方等のエキス粉末配合錠剤、小型の錠剤、エッジのくびれ等の圧縮圧が均等にかかり難い箇所を有するような円形でない変形錠剤、打圧・賦形剤との摩擦により失活し易い酵素・蛋白等の薬物、コーティング顆粒含有錠剤等に有効である。また、本発明のセルロース粉末は、圧縮成形性、崩壊性に優れるため、比較的低い圧縮圧で実用的な摩損度を示す錠剤が得られる。そのため、錠剤内に空隙（導水管）を維持できるので、口腔内で迅速に崩壊させるような口腔内崩壊錠にも有効である。さらに、数種の組成の成分を一段回または他段階で圧縮成型する多層錠、有核錠に関しては、上記の硬度付与、一般的な打錠障害の抑制に加え、層間の剥離、クラックを抑制する効果もある。本発明の多孔質セルロース凝集体は、一次粒子が凝集した二次凝集構造を有するため、粒子自体の分割性にも優れ

、割線錠等を使用した場合には、錠剤を均一に分割し易くなる。さらに、本発明の多孔質セルロース凝集体は発達した多孔質構造を有し、セルロース粒子自体が微粒子状薬物、懸濁液状薬物、溶液状成分の保持性に優れるため、それを使用した錠剤も固、懸濁液、溶液状成分の保持性に優れる。そのため、錠剤に懸濁液状、溶液状の成分をレイヤリング、コーティング錠剤、さらに糖、炭酸カルシウム等の成分を懸濁状態で錠剤表面に積層させる糖衣錠剤等のレイヤリング、コーティング層、糖衣層の剥離防止、補強に使用することも有効である。

#### 【0061】

本発明の多孔質セルロース凝集体は発達した多孔質構造を有し、粒子自体が薬物の保持性に優れるため、薬物を細孔内に担持させた粒子をそのまま細粒として使用しても、造粒して顆粒として使用しても、それらを圧縮成形してもよい。それらの細粒、顆粒、錠剤は、さらにその上にコーティングしてもよい。担持方法は、公知の方法であれば特に制限がないが、i) 微粒子状薬物と混合し、細孔内に担持させる方法、ii) 粉末状薬物と高シニア化で混合し、強制的に細孔内に担持させる方法、iii) 一旦溶液または分散液とした薬物と混合し、細孔内に担持させた後、必要に応じ乾燥し担持させる方法、iv) 昇華性の薬物と混合し、加熱及び／または減圧することで細孔内に昇華吸着させる方法、v) 加熱前または加熱中に薬物と混合し、溶融させたものを細孔内に担持させる方法のいずれの方法でもよく、単独で使用しても、2種以上を併用してもよい。

#### 【0062】

本発明の多孔質セルロース凝集体は、発達した細孔構造を有し、適度に保水性、保油性を有するので賦形剤以外に、レイヤリング、コーティング用の核粒子としても使用でき、その際には、レイヤリング、コーティング工程において、粒子間の凝集を抑制する効果がある。レイヤリング、コーティングは乾式であっても、湿式であっても効果は同様である。

上記の如く圧縮成形し、錠剤にして使用する以外に、本発明の錠剤用組成物は、固体、液状成分の保持性にも優れるため、特に流動性、耐ブロッキング性、耐凝集性を改善する目的で顆粒剤または散剤として使用してもよい。顆粒剤、散剤の製造方法としては、例えば、乾式造粒、湿式造粒、加熱造粒、噴霧乾燥、マイクロカプセル化のいずれを使用して同様の効果が得られる。

#### 【実施例】

##### 【0063】

本発明を実施例に基づいて説明する。ただし、本発明の実施態様は、これら実施例の記載に限定されるものではない。なお、実施例、比較例における各物性の測定方法は以下の通りである。

##### (1) セルロース分散粒子の平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )

水で分散した試料を、レーザー回折式粒度分布計(堀場製作所製、商品名、LA-910)を使用し、超音波処理なし、屈折率1.20で測定した累積体積50%粒子として表した。ただし、この測定値は、以下のロータップ式で得られる乾燥粒子の粒度分布と測定原理が全く異なるため、必ずしも相関するものではない。通常、セルロース分散粒子は、細長い繊維状の形態を取るものであり、レーザー回折により測定される平均粒子径は、繊維状粒子を、その長径の80%の長さを直径とする球とみなし、その直径に対する体積頻度で測定されるものである。それに対し、ロータップ式で得られる平均粒子径は、得られた粉末を篩上で振とうさせ、分画し、粒径に対する重量頻度を測定するものであり、ここでは、粒子の分画は、繊維の短径による。従って、一般的に、繊維の長径に依存するレーザー回折式の方が、繊維の短径に依存するロータップ式に対し、大きい値となる。

##### 【0064】

##### (2) 結晶形

X線ディフラクトメーターによりX線回折を行い、そのX線パターンにより判定した。

##### (3) 乾燥粒子の平均粒子径 ( $\mu\text{m}$ )

粉体試料の平均粒子径はロータップ式篩振盪機(平工作所製、商品名、シーブシェーカ

ーA型)、JIS標準篩(Z8801-1987)を用いて、試料10gを10分間篩分することにより粒度分布を測定し、累積重量50%粒径として表した。

(4) 比表面積 ( $\text{m}^2/\text{g}$ )

マイクロメリティクス(株)製、商品名、TriSTARを用い、吸着ガスとして窒素を使用しBET法により測定した。各試料粉体を約1gずつセルに仕込み測定した。測定に用いた各試料粉体は、110℃で3時間減圧乾燥したものを使用した。

【0065】

(5) 粒子内細孔容積 ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )、中央細孔径 ( $\mu\text{m}$ )

島津製作所(株)製、商品名、オートポア9520型を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求めた。測定に用いた各試料粉体は、室温で15時間減圧乾燥したものを使用した。初期圧20kPaの測定により、得られた細孔分布から、細孔径0.1~10 $\mu\text{m}$ の範囲にある「明確なピーク部分」を粒子内細孔容積として計算した。また、得られた細孔分布から、細孔径0.1~10 $\mu\text{m}$ に見られる「明確なピーク」のピークトップを中央細孔径とし値を読みとった。

【0066】

(6) 見かけ比容積 ( $\text{cm}^3/\text{g}$ )

100 $\text{cm}^3$ のメスシリンダーを使用し、粉体試料を定量フィーダーなどを用いて2~3分かけて粗充填し、粉体層上面を筆のような軟らかい刷毛で水平になるようにならし、その容積を読み取り、これを粉体試料の重量で割りかえた値である。粉体の重量は、容積が70~100 $\text{cm}^3$ になるよう適宜設定した。

(7) SEMによる粒子表面および細孔の観察

各セルロース試料を、カーボンテープを貼った試料台に載せ、白金パラジウムを真空蒸着(この際の蒸着膜の膜厚は20nm以下)し、日本分光(株)製 商品名、JSM-5510LVを使用し、加速電圧6kV、倍率250、1500倍で観察した場合に、一次粒子が連続して凝集し、一次粒子の境界が明確であり、確認できる細孔の中央細孔径が0.1 $\mu\text{m}$ 以上である一次粒子が凝集した二次凝集粒子構造を有するものを○とし、それ以外の構造を取るものを×とした。

【0067】

(8) 水中でのセルロース粒子の崩壊

各セルロース試料0.1gをガラス試験管に導入し、さらに10gの純水を投入し、超音波で1分間処理した後、超音波処理の有無でマイクロスコプ(キーエンス製、商品名、VH-7000)で観察し、粒子の崩壊の有無を観察した。崩壊が観察されたものを○とし、観察されなかったものを×とした。

【0068】

(9) 薬物との反応性

アスピリン(局方結晶アスピリンを小型粉碎機 $\phi$ 0.5mm、1パス処理)と、各セルロースサンプルを乾式で、5/5(全量0.5g)で粉粉ブレンドしたものを、ガラス製サンプル瓶中で混合し、オープン(タバイエスベック製、商品名、パーフェクトオープン)に、密栓(60℃)で2週間保存した後、分解率を測定した。硫酸第二鉄(III)ナトリウム・12水和物8gを100mLのメスフラスコに導入し、純水を加え100mLとし、呈色試験液とした。保存後のアスピリン0.25g(粉体ブレンド品は全量で0.5g)を、50mLのメスフラスコに導入し、エタノールを加えて50mLとし、5分間振とうした。得られたエタノール溶液をろ過し、ろ液100mLのメスフラスコに移し、エタノールを加えて100mLとした。このエタノール溶液1mLと、上記呈色試験液1mLを50mLのメスフラスコに導入し、純水を加えて50mLとしたものを、紫外吸光度測定器(日本分光(株)製)を用いて、波長532nmの吸光度を測定した。分解率は、 $\text{分解率} = (1 - (\text{保存後の吸光度} / \text{保存前の吸光度})) \times 100 (\%)$ として計算した。アスピリン単独の分解率である15%を越える分解率を示すものを反応性ありと判定した。

【0069】

## (10) 安息角 (°)

杉原式安息角測定器 (スリットサイズ奥行 10 x 幅 50 x 高さ 140 mm、幅 50 mm の位置に分度器を設置) を使用し、定量フィーダーを使用し、セルロース粉末を 3 g/分 でスリットに投下した際の動的自流動性を測定した。

## (11) セルロース試料単独の圧縮成型

各セルロース粉末を 0.5 g 計りとり、臼 (菊水製作所製、材質 SUS 2, 3 を使用) に入れ、直径 1.1 cm の円形平面杵 (菊水製作所製、材質 SUS 2, 3 を使用) で圧力が 10 MPa、20 MPa になるまで圧縮し (アイコーエンジニアリング製、商品名、PCM-1A 使用、圧縮速度は 1 cm/分)、目標圧で 10 秒間保持した後、円柱状成型体を取り出した。

## 【0070】

## (12) 処方粉体のロータリー打錠

アセトアミノフェン (株) エーピーアイ製、粉末タイプ) 55 部、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル (株) 製、商品名、アエロジル 200) を 0.25 重量部、実施例、比較例で得られたセルロース粒子または粉末を 27 重量部、クロスポビドン (BAS F 製、商品名、コリドン CL) 2 重量部、造粒乳糖 (ラクトースニュージーランド製、商品名、Super Tab) 15 部を 100 L スケールの V 型混合機 (ダルトン社製) に入れて、30 分間混合し、次いでステアリン酸マグネシウム (太平化学産業 (株) 製、植物性) を 0.5 重量部入れてさらに 5 分間混合し、処方粉体を得た。ここで各粉体の仕込み全量は 25 kg であった。得られた処方粉体を、ロータリー打錠機 (菊水製作所製、商品名、LIBRA-II、回転盤径  $\phi$  410 mm、36 本立て) を使用し、攪拌フィーダーにより処方粉体を供給した。直径 8 mm、12 R の臼杵を用いてターンテーブル回転数 50 rpm、攪圧縮圧 7.5 kN で打錠し、重量 200 mg の錠剤を得た。

## 【0071】

## (13) 錠剤質量ばらつき (%)

ロータリー打錠により得られた錠剤 20 錠の重量を測定し、平均重量と、重量の標準偏差をとり、 $(\text{標準偏差} / \text{平均重量}) \times 100$  で定義される変動係数 (%) から質量ばらつきを評価した。変動係数が小さいほど、ばらつきが小さい。

## (14) 錠剤硬度 (N)

円柱状成型体あるいは錠剤をシュロインゲル硬度計 (フロイント産業 (株) 製、商品名、6D 型) を用いて、円柱状成型体あるいは錠剤の直径方向に荷重を加え、破壊しそのときの荷重を測定した。試料 10 個の平均値で表した。

## 【0072】

## (15) 崩壊時間 (秒)

第 14 改正日本薬局方、一般試験法、錠剤の崩壊試験法に準じて崩壊試験を行った。円柱状成型体あるいは錠剤について、崩壊試験器 (富山産業 (株) 製、商品名、NT-40 HS 型、ディスクあり) で、37℃、純水中における崩壊時間として求めた。試料 6 個の平均値で表した。

## (16) 錠剤摩損度 (重量%)

錠剤 20 個の重量 ( $W_a$ ) を測定し、これを摩損度試験機 (ジャパンマシナリー (株) 製、商品名、PTF-3RA 型) に入れ、25 rpm で 4 分間回転した後、錠剤に付着している微粉を取り除き、再び重量 ( $W_b$ ) を測定し、次式より摩損度を計算した。摩損度  $= 100 \times (W_a - W_b) / W_a$

## 【0073】

## (17) 打錠障害発生率 (%)

ロータリー打錠機により得られた錠剤 100 個を無作為に選び、それらについて目視で観察し、錠剤のわれ (ラミネーション)、欠け (チップング)、剥離 (キャッピング) の個数をカウントし、それらの総数を観察した錠剤個数で割りかえた値 (百分率) で示した。

## 【0074】

## [実施例 1]

市販のバルブ（木材由来の天然セルロース溶解バルブ）を細断したものを 2 kg と、4 N の塩酸水溶液 30 L を低速型攪拌機（池袋珪瑯工業（株）製、商品名、30 L GL 反応器）に入れ攪拌しながら、40℃、48 時間加水分解し、酸不溶性残渣を得た。得られた酸不溶性残渣は、純水で十分に洗浄した後、ろ過し、湿フロック（この酸不溶性残渣のセルロース分散粒子の平均粒子径は 55  $\mu\text{m}$  であった）を得た。得られた湿フロックの内、50 重量% をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機（セイシン企業（株）製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型）を使用してさらに粉碎し（この時のセルロース粒子径は 5  $\mu\text{m}$  であった）粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を 50 重量部と 50 重量部（ドライベース）の組成で、90 L ポリバケツに導入し、全固形分濃度が 25 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和（中和後の pH は 7.5 ~ 8.0 であった）し、これを噴霧乾燥（分散液供給速度 6 kg/h r、入口温度 180 ~ 220℃、出口温度 50 ~ 70℃）して、セルロース凝集体 A を得た。セルロース粒子 A の諸物性を表 1 に示した。

## 【0075】

セルロース粒子 A を水銀ポロシメトリーにより細孔分布を測定した結果（図 1）、0.1 ~ 10  $\mu\text{m}$  に粒子内細孔に由来する「明確なピーク」が確認された（図 1 に示される 10 ~ 50  $\mu\text{m}$  に示されるピークは粒子間隙に由来するものである）。

また、セルロース凝集体 A を倍率 250 倍、1500 倍で走査型電子顕微鏡（SEM）により観察した結果（図 3、5）、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が観察され（図 3）、一次粒子同士が明確に識別できた（図 5）。

また、水中で粒子の崩壊が観察された。

## 【0076】

## [実施例 2]

実施例 1 と同様の方法で、得られた酸不溶性残渣を、純水で十分に洗浄した後、ろ過し、湿フロックを得た。得られた湿フロックの内、60 重量% をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機（セイシン企業（株）製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型）を使用してさらに粉碎し（この時のセルロース粒子径は 3  $\mu\text{m}$  であった）粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を 60 重量部と 40 重量部（ドライベース）の組成で、90 L ポリバケツに導入し、全固形分濃度が 10 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和（中和後の pH は 7.5 ~ 8.0 であった）し、これを実施例 1 と同様に噴霧乾燥し、セルロース粒子 B を得た。セルロース粒子 B の諸物性を表 1 に示した。

## 【0077】

セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡（SEM）観察した結果、セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において 0.1 ~ 10  $\mu\text{m}$  に「明確なピーク」が確認され、SEM 写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

## 【0078】

## [実施例 3]

実施例 1 と同様の方法で、得られた酸不溶性残渣を、純水で十分に洗浄した後、ろ過し、湿フロックを得た。得られた湿フロックの内、40 重量% をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機（セイシン企業（株）製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型）を使用してさらに粉碎し（この

時のセルロース粒子径は  $8\mu\text{m}$  であった) 粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を 40 重量部と 60 重量部 (ドライベース) の組成で、90L ポリバケツに導入し、全固形分濃度が 27 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和 (中和後の pH は 7.5 ~ 8.0 であった) し、これを実施例 1 と同様に噴霧乾燥し、セルロース凝集体 C を得た。セルロース凝集体 C の諸物性を表 1 に示した。

#### 【0079】

セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した結果、セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において  $0.1 \sim 10\mu\text{m}$  に「明確なピーク」が確認され、SEM 写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0080】

##### [実施例 4]

加水分解条件を 3N 塩酸水溶液、 $40^{\circ}\text{C}$ 、24 時間とする以外は実施例 1 と同様の方法で加水分解し、酸不溶性残渣 (酸不溶性残渣中のセルロース分散粒子の平均粒子径は  $82\mu\text{m}$  であった) を得た。得られた酸不溶性残渣は実施例 1 と同様の操作で精製し、湿フロックを得た。得られた湿フロックの内、50 重量% をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機 (セイシン企業 (株) 製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型) を使用してさらに粉碎し (この時のセルロース粒子径は  $5\mu\text{m}$  であった) 粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を 50 重量部と 50 重量部 (ドライベース) の組成で、90L ポリバケツに導入し、全固形分濃度が 16 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和 (中和後の pH は 7.5 ~ 8.0 であった) し、これを実施例 1 と同様に噴霧乾燥し、セルロース凝集体 D を得た。セルロース凝集体 D の諸物性を表 1 に示した。

#### 【0081】

セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した結果、セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において  $0.1 \sim 10\mu\text{m}$  に「明確なピーク」が確認され、SEM 写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0082】

##### [実施例 5]

実施例 4 と同様の方法で得られた酸不溶性残渣を実施例 1 と同様の操作で精製し、湿フロックを得た。得られた湿フロックの内、10 重量% をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機 (セイシン企業 (株) 製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型) を使用してさらに粉碎し (この時のセルロース粒子径は  $3\mu\text{m}$  であった) 粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を 10 重量部と 90 重量部 (ドライベース) の組成で、90L ポリバケツに導入し、全固形分濃度が 35 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和 (中和後の pH は 7.5 ~ 8.0 であった) し、これを実施例 1 と同様に噴霧乾燥し、セルロース凝集体 E を得た。セルロース凝集体 E の諸物性を表 1 に示した。

#### 【0083】

セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した結果、セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において  $0.1 \sim 10\mu\text{m}$  に「明確なピーク」が確認され、SEM 写真から、「一次粒

子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0084】

##### [実施例6]

加水分解条件を0.14N塩酸水溶液、121℃、1時間とする以外は、実施例1と同様に加水分解し酸不溶性残渣（酸不溶性残渣中のセルロース分散粒子の平均粒子径は36 $\mu$ mであった）を得た。得られた酸不溶性残渣は実施例1と同様の操作で精製し、湿フロックを得た。得られた湿フロックの内、50重量%をさらに純水で充分洗浄した後、中和し、再度ろ過し、風乾することにより、フロック状の乾燥物を得た。このフロック状乾燥物を家庭用ミキサーで解砕した後、気流式粉碎機（セイシン企業（株）製、商品名、シングルトラックジェットミルSTJ-200型）を使用してさらに粉碎し（この時のセルロース粒子径は5 $\mu$ mであった）粉碎物を得た。得られた粉碎物と前記湿状態の酸不溶性残渣を50重量部と50重量部（ドライベース）の組成で、90Lポリバケツに導入し、全固形分濃度が30重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和（中和後のpHは7.5~8.0であった）し、これを実施例1と同様に噴霧乾燥し、セルロース粉末Fを得た。セルロース粉末Fの諸物性を表1に示した。

#### 【0085】

セルロース粉末Aと同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡（SEM）観察した結果、セルロース凝集体Aと同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において0.1~10 $\mu$ mに「明確なピーク」が確認され、SEM写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0086】

##### [実施例7]

市販のパルプ（コットンリンター由来の天然セルロースクラフトパルプ）を使用し、実施例6と同様に加水分解し、得られた酸不溶性残渣（酸不溶性残渣中のセルロース分散粒子の平均粒子径は30 $\mu$ mであった）は実施例1と同様の操作で精製し、湿フロックを得た。この湿フロックの内、90重量%をさらに純水で洗浄、中和した後、プラネタリーミキサーで摩砕した（摩砕した湿フロック中のセルロース分散粒子の平均粒子径は1 $\mu$ mであった）。摩砕した湿フロックおよび摩砕しない湿フロックを90重量部対10重量部（ドライベース）の組成で、90Lのポリバケツに導入し、全固形分濃度が30重量%になるように純水を加え3-1モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和（中和後のpHは7.5~8.0であった）し、実施例1と同様に乾燥して、セルロース粒子Gを得た。得られたセルロース凝集体Gの諸物性値を表1に示した。

#### 【0087】

セルロース凝集体Aと同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡（SEM）観察した結果、セルロース凝集体Aと同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において0.1~10 $\mu$ mに「明確なピーク」が確認され、SEM写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0088】

##### [実施例8]

市販の溶解パルプ1kgを細断し、含水分50%の湿潤状態で家庭用ミキサーで2時間解砕し、取り出し、純水で洗浄、ろ過し、残渣を得た（このときのセルロース分散粒子の平均粒子径は110 $\mu$ mであった）。この残渣を水に分散させた状態で目開き500 $\mu$ mの篩を用いて、粗大粒子を取り除き、再度ろ過し湿フロックを得た（このときのセルロース分散粒子の平均粒子径は102 $\mu$ mであった）。これとは別に実施例6と同様の操作で加水分解を行い、酸不溶性残渣を得、この残渣を水に分散させた状態で目開き75 $\mu$ mの篩を用いて、粗大粒子を取り除き、再度ろ過し湿フロックを得た。この湿フロックを水に分散させ3000Gの遠心力で、沈降させ、沈降成分をろ過し、酸不要財政残渣を得た。



(このときのセルロース分散粒子の平均粒子径は  $22\mu\text{m}$  であった)。加水分解を経ないものと加水分解を経た湿フロックを 50 重量部対 50 重量部 (ドライベース) の組成で、90L のポリバケツに導入し、全固形分濃度が 39 重量% になるように純水を加え 3-1 モーターで攪拌しながら、アンモニア水で中和 (中和後の pH は 7.5~8.0 であった) し、トレーに入れた状態で、 $60^{\circ}\text{C}$ 、18 時間乾燥し、乾燥フロックを得た。この乾燥フロックをフラッシュミルで粉碎し、 $500\mu\text{m}$  の篩で粗大粒子を除去し、セルロース凝集体 H を得た。得られたセルロース凝集体 H の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0089】

セルロース粉末 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した結果、セルロース凝集体 A と同様に、水銀ポロシメトリーによる細孔分布において  $0.1\sim 10\mu\text{m}$  に「明確なピーク」が確認され、SEM 写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確であった。また、水中で粒子の崩壊が観察された。

#### 【0090】

##### [比較例 1]

実施例 6 と同様に加水分解した酸不溶性残渣を、固形分濃度 17 重量% として分散し、実施例 1 と同様に乾燥したセルロース粉末を、気流式粉碎機 (セイシン企業 (株) 製、商品名、シングルトラックジェットミル STJ-200 型) を使用し、粉碎し、セルロース粉末 H (特開昭 63-267731 号公報の実施例 1 に相当) を得た。得られたセルロース粉末 I の諸物性値を表 1 に示した。

セルロース粉末 I を SEM で観察した結果、粒子が粒子内細孔をもたず、一次粒子が単独で存在しているだけで、二次凝集構造とらず、水中での粒子の崩壊も観察されなかった。

#### 【0091】

##### [比較例 2]

加水分解条件を 3N 塩酸水溶液、 $40^{\circ}\text{C}$ 、40 時間とし、固形分濃度を 8% として分散し、実施例 1 と同様に乾燥し、セルロース粉末 I (WO 02/02643 の実施例 5 に相当) を得た。得られたセルロース粉末 J の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0092】

##### [比較例 3]

加水分解条件を 3N 塩酸水溶液、 $40^{\circ}\text{C}$ 、20 時間とし、固形分濃度を 6% として分散し、実施例 1 と同様に乾燥し、セルロース粉末 J (WO 02/02643 の実施例 7 に相当) を得た。得られたセルロース粉末 K の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0093】

##### [比較例 4]

FMC 社製商品名、「アビセル」PH-200 をそのまま、セルロース粉末 L とした。セルロース粉末 L の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0094】

##### [比較例 5]

実施例 6 と同様に加水分解した酸不溶性残渣を、固形分濃度 17 重量% として分散し、実施例 1 と同様に乾燥したセルロース粉末と、バンタムミル (ホ細川鉄工所 (株) 製 使用スクリーン径 2mm) で微粉碎した局方アセトアミノフェン (メルクホエイ製) をセルロースが 50 重量%、アセトアミノフェンが 50 重量% の組成で、粉体計 500g を高速攪拌造粒機 (五橋製作所製、商品名、NSK 250 型) に導入し、攪拌羽根の回転速度を 500rpm で 1 分間回転させることによりよく混合し、次いで結合液として 50 重量% エタノール水溶液を 245~255g 添加しながら 2 分間さらに混合し、球状造粒物を得た。得られた造粒物を  $50^{\circ}\text{C}$  で 12 時間乾燥後、粗大粒子として 12 メッシュ以上の留分を切りすてた後、アセトアミノフェンをソックスレー抽出器を使用し、20 時間アセトンで抽出した。これを再び  $50^{\circ}\text{C}$  で 12 時間乾燥しセルロース粒子 M (特開平 1-272643 号公報の実施例 2 に相当) を得た。得られたセルロース粒子 M の諸物性値を表 1 に

示した。

【0095】

セルロース粒子Mは、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定結果から、 $0.1 \sim 10 \mu\text{m}$ の細孔分布において「明確なピーク」が確認された。しかし、SEMによる電子顕微鏡写真(図4、6)から、粒子構造は「一次粒子が凝集した二次凝集構造」ではなく、「一様に緻密に連続したフィルム状の隔壁構造」をもつことが確認された。また、その隔壁は、一次粒子の境界が不明瞭であった。また、粒子は水中で崩壊しなかった。さらに、セルロース粒子Mで得られた円柱状成型体(圧縮圧 $10 \text{ MPa}$ )はもろく、摩損がひどかった。

【0096】

[比較例6]

市販の溶解パルプを切断し、7%の塩酸水溶液中で $105^\circ\text{C}$ 、20分間加水分解し、得られた酸不溶性残渣を中和、洗浄、ろ過、脱水したウェットケーキ(水分50重量%)をイソプロピルアルコールに分散し、ろ過、脱水、再分散を2回行い、さらにマントンゴーリンホモジナイザー(日本精機製作所(株)製、商品名、15M型)を使用し、処理圧 $400 \text{ kg/cm}^2$ で3回分散処理を行い、固形分濃度9.8重量%、水分2.5重量%、イソプロピルアルコールが87.7重量%として、これを窒素循環型スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥を行った。得られたサンプルをJIS標準篩を用いて $250 \mu\text{m}$ 以上の粗留分をカットし、セルロース粉末N(特開平2-84401号公報の実施例2に相当)を得た。得られたセルロース粉末Nの諸物性値を表1に示す。

【0097】

セルロース粒子Nは、水銀ポロシメトリーによる細孔分布測定結果から、 $0.1 \mu\text{m}$ 以下に「明確なピーク」が確認された。また、SEMによる電子顕微鏡写真から、粒子構造は「一次粒子が凝集した二次凝集構造」ではなく、「一様に緻密に連続したフィルム状の隔壁構造」をもつことが確認された。その隔壁は、一次粒子の境界が不明瞭であった。また、粒子は水中で崩壊せず、アスピリン分解率も薬物単独に対し高かった。

【0098】

[比較例7]

実施例6と同様に加水分解した酸不溶性残渣を、固形分濃度17重量%として分散し、実施例1と同様に乾燥しセルロース粉末O(特公昭40-26274号公報の実施例に相当)を得た。セルロース粉末Oの諸物性値を表1に示した。

【0099】

[比較例8]

市販のクラフトパルプ $2 \text{ kg}$ を細断し、0.7重量%塩酸水溶液中で、 $125^\circ\text{C}$ 、150分間加水分解し、得られた酸不溶性残渣をろ過・中和し、得られた湿フロックをニーダー中で充分摩砕した後、容積比で1倍のエタノールを加え、圧搾ろ過した後風乾した。風乾後、通常のハンマーミルで解砕し、40メッシュの篩で粗大分を除き、セルロース粉末P(特公昭53-127553号公報の実施例1に相当)を得た。得られたセルロース粉末Pの諸物性値を表1に示した。

【0100】

[比較例9]

市販の溶解パルプを細断し、10重量%の塩酸水溶液中で $105^\circ\text{C}$ 、30分間加水分解し、得られた酸不溶性残渣をろ過、洗浄、中和し、固形分濃度17重量%の分散液を得た。得られたセルロース分散液をドラム乾燥機(楠木機械製作所(株)製、商品名、KD D-1型、スチーム圧 $0.35 \text{ MPa}$ 、ドラム温度 $136^\circ\text{C}$ 、ドラム回転数 $2 \text{ rpm}$ 、ため部水分散体温度 $100^\circ\text{C}$ )で乾燥後、ハンマーミルで粉砕し、目開き $425 \mu\text{m}$ の篩で粗大留分を除き、セルロース粉末Q(特開平6-316535号公報の実施例1に相当)を得た。得られたセルロース粉末Qの諸物性値を表1に示した。

【0101】

[比較例10]

比較例 9 で得られたセルロース粉末 Q をエアジェットシーブを使用して、 $75\mu\text{m}$  の篩で大粒子を取り除き、 $38\mu\text{m}$  の篩で微細粒子を取り除きセルロース粉末 R (特開平 11-152233 号公報の実施例に相当) を得た。得られたセルロース粉末 R の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0102】

##### [比較例 11]

比較例 7 で得られたセルロース粉末 O 1.5 kg を高速攪拌造粒機 (深江工業 (株) 製、商品名、FS-10) に仕込み、蒸留水 1.5 kg を加え、5 分間練合する。この湿潤顆粒 1.0 kg をマルメライザー Q-230 (商品名、不二パウダル (株) 製) へ移し、 $500\text{rpm}$  で 10 分間転動させ、球形化する。同時に蒸留水を  $20\text{g}/\text{min}$  の速度で  $200\text{g}$  供給する。その後  $40^\circ\text{C}$  に一昼夜放置し、乾燥後 16 メッシュ (目開き  $1\text{mm}$ ) でふるい球状核粒子 S (特開平 07-173050 の実施例 1 に相当) を得た。得られた球状核粒子 S の諸物性値を表 1 に示した。

セルロース球状核粒子 S は、極度に重質であり、流動性に優れていたが、比表面積、粒子内細孔容積はほとんどなく、10、20 MPa の常用される圧縮圧では成型体とはならなかった。

#### 【0103】

##### [比較例 12]

市販のクラフトパルプを細断し、10% 塩酸水溶液中で  $105^\circ\text{C}$ 、30 分の条件で実施例 1 と同様に加水分解し、得られた酸不溶性残渣をろ過し、固形分濃度 40% の結晶セルロースのケーキ状物を得た (このケーキ状物の重合度は 153)。このケーキ状物に万能混合攪拌機 ((株) 三英製作所製、商品名、5DM-03-R 型) で 1 時間摩砕処理を施した。この摩砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサー (特殊機化工業 (株) 製、商品名、T. K. ホモミキサー MARK II 型) で、固形分 12.5 重量% のセルロース分散液とし、粒子径、pH、IC を調整した。ここで得られたセルロース分散液中のセルロース分散粒子は、単一の平均粒子径のものであり、その平均粒子径は、 $7\mu\text{m}$  であった。その分散液を、約 8 cm の回転盤を用い、回転盤回転数  $5000\text{rpm}$ 、流量  $6\text{L}/\text{h}$ 、吸気温度  $170^\circ\text{C}$ 、排気温度  $85^\circ\text{C}$  の条件で噴霧乾燥し、目開き  $177\mu\text{m}$  の篩で粗大粒子を除去し、セルロース粒子 T を得た。得られたセルロース粒子 T (WO 02/36168 の実施例 1 に相当) の諸物性値を表 1 に示した。

#### 【0104】

セルロース粒子 T も、重質であり、流動性に優れていたが、比表面積、粒子内細孔容積が小さく、10、20 MPa の常用される圧縮圧で成型体となったものの、成型体はもろく、取り出し時に摩損し、手で容易に破壊されるものであった。

#### 【0105】

##### [実施例 9 ~ 11、比較例 13 ~ 21]

アセトアミノフェン ((株) エーピーアイ製、粉末タイプ) 55 部、軽質無水ケイ酸 (日本アエロジル (株) 製、商品名、アエロジル 200) を 0.25 重量部、実施例 2、5、7 で得られたセルロース粉末 B、E、G または、比較例 1、2、4 ~ 10 で得られたセルロース粉末 I、J、L ~ R を 27 重量部、クロスボビドン (BAS F 製、商品名、コリドン CL) 2 重量部、造粒乳糖 (ラクトースニュージーランド製、商品名、Super-Tab) 15 部を 100 L スケールの V 型混合機 (ダルトン社製) に入れて、30 分間混合し、次いでステアリン酸マグネシウム (太平化学産業 (株) 製、植物性) を 0.5 重量部入れてさらに 5 分間混合し、処方粉体を得た。ここで各粉体の仕込み全量は 25 kg であった。得られた処方粉体を、ロータリー打錠機 (菊水製作所製、商品名、LIBRA-II 36 本立て 回転盤径  $\phi 410\text{mm}$ ) を使用し、直径 8 mm、12 R の杵を用いてターネーブル回転数  $50\text{rpm}$ 、圧縮力 0.7.5 kN で打錠し、重量  $200\text{mg}$  の錠剤を得た。打錠開始後 60 分後の錠剤をサンプリングし、錠剤重量、硬度、摩損度、打錠障害発生率を測定した。得られた錠剤の諸物性値を表 2 に示した。

#### 【0106】

【表 1】

	実施例	比較例	モロース 粉末	粉体物性 結晶形	比表面積 (m <sup>2</sup> /g)	薬物 反応性	細孔中央 径 (μm)	孔 容積 (cm <sup>3</sup> /g)	SEMによる 粒子構造 (二次凝集)	水中で 崩壊	平均粒子径 (μm)	見掛け 比容積 (cm <sup>3</sup> /g)	安息角 (°)	円柱状成型体の物性		
														10MPa 硬度 (N)	20MPa 硬度 (N)	20MPa 崩壊 (秒)
1	A			I	2.3	なし	0.1以上	0.55	○	崩壊	70	4	35	95	268	18
2	B			I	12.5	なし	0.1以上	0.82	○	崩壊	31	4	43	145	409	75
3	C			I	2.5	なし	0.1以上	0.802	○	崩壊	80	3.3	30	90	254	10
4	D			I	3	なし	0.1以上	0.67	○	崩壊	60	4.1	43	115	324	9
5	E			I	3.5	なし	0.1以上	0.65	○	崩壊	248	4.5	38	90	254	10
6	F			I	3.5	なし	0.1以上	0.48	○	崩壊	120	3	34	72	203	50
7	G			I	2.2	なし	0.1以上	0.265	○	崩壊	190	2.1	26	60	169	9
8	H			I	1.8	なし	0.1以上	2.625	○	崩壊	220	5.5	43	120	338	25
1	I			I	1.4	なし	明確でない	0.264	×	崩壊せず	28	4.5	55	90	254	289
2	J			I	1.5	なし	明確でない	0.245	○	崩壊	45	5.3	51	110	309	76
3	K			I	1.7	なし	明確でない	0.24	○	崩壊	38	6.3	54	72	203	110
4	L			I	1.1	なし	明確でない	0.203	○	崩壊	203	3.1	36	52	150	16
5	M			I	5	なし	0.1以上	0.5067	×	崩壊せず	174	2.1	35	45	127	245
6	N			I	24.1	あり	0.1未満	0.39	細孔径0.1μm	崩壊せず	48	4.5	48	80	225	210
7	O			I	1	なし	明確でない	0.258	○	崩壊	49	3.2	44	57	161	12
8	P			I	0.6	なし	明確でない	0.23	○	崩壊	35	2	41	40	113	11
9	Q			I	1.9	なし	明確でない	0.24	○	崩壊	47	5	56	101	188	150
10	R			I	2.4	なし	明確でない	0.235	○	崩壊	50	6.3	55	106	210	220
11	S			I	0.05	なし	明確でない	0.048	×	崩壊せず	220	1.1	26	0	0	---
12	T			I	0.3	なし	明確でない	0.098	×	崩壊せず	93	1.3	32	5	10	---

【0107】

【表 2】

		セルロース 粉末	高速打錠により得られた錠剤物性			
			錠剤重量 ばらつき(%)	錠剤 硬度(N)	錠剤 摩損度(%)	打錠障害 発生率(%)
実施例	9	B	0.8	75	0.3	0
	10	E	0.9	66	0.1	0
	11	G	0.4	51	0.9	0
比較例	13	I	2.3	65	0.6	0
	14	J	1.8	67	0.6	0
	15	L	0.6	38	15.0	88
	16	M	0.7	32	12.0	48
	17	N	1.5	48	5.0	15
	18	O	1.1	35	19.0	72
	19	P	0.8	30	22.7	90
	20	Q	2.4	55	0.9	0
	21	R	2.3	57	0.8	0

## 【産業上の利用可能性】

## 【0108】

本発明の成形性、崩壊性に優れた高流動性多孔質セルロース凝集体、そのセルロース粒子と1種以上の活性成分を含む成型体組成物は、結晶形がI型であり、一次粒子が凝集した多孔質構造を有し、比表面積が特定の範囲にあり、粒子内細孔容積が大きく、水中で迅速に崩壊し、安息角が小さい高流動性多孔質セルロース凝集体及びそのセルロース粒子と1種以上の活性成分を含む成型体組成物に関するものであり、主に医薬品の分野で好適に利用できる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0109】

【図1】本発明の多孔質セルロース凝集体A（実施例1）の水銀ポロシメトリーにより測定された細孔分布図。図1から、細孔分布0.1～10 $\mu$ mにおいて粒子内細孔に由来する「明確なピーク」が確認できる。これは、SEMによる電子顕微鏡写真に示される細孔径とほぼ同じ大きさのものである。なお、図1に示される10～50 $\mu$ mに示されるピークは粒子間隙に由来するものである。

【図2】セルロース粉末K（比較例3）の水銀ポロシメトリーにより測定された細孔分布図。本発明の多孔質セルロース凝集体に見られるような「明確なピーク」が確認されなかった。このような「明確なピーク」がない細孔は、元々のセルロース一次粒子が有するものである。10～50 $\mu$ mに見られたピークは、粉末の粒度分布から考えて、粒子間隙によるものである。

【図3】本発明の多孔質セルロース凝集体A（実施例1）の倍率250倍における電子顕微鏡写真。「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が観察された。

【図4】セルロース粒子M（比較例5）の倍率250倍における電子顕微鏡写真。写真から、セルロース粒子Mの粒子構造は、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」ではなく、セルロース一次粒子が微細化し、微細化した粒子が乾燥時に強固に結合してしまいうため、一次粒子の境界が不明瞭なほどに、「連続した強固なフィルム状のセルロース隔壁」となっていることが分かる。

【図5】セルロース粉末O（比較例7）の倍率250倍における電子顕微鏡写真。写真から、セルロース粉末Oの粒子構造は、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」ととっているが、単一の平均粒子径を有するセルロース粒子の分散液を乾燥したものであるため、粒子内細孔容積は小さく、水銀ポロシメトリーで細孔分布を測定した結果、細孔分布で0.1～10 $\mu$ mに「明確なピーク」が確認されなかった。

【図6】セルロース粒子A（実施例1）の倍率1500倍における電子顕微鏡写真。写真から、「一次粒子が凝集した二次凝集構造」が確認され、一次粒子の境界が明確に観察された。

【図 7】セルロース粒子 M（比較例 5）の倍率 1500 倍における電子顕微鏡写真。写真から、隔壁がフィルム状であり、一次粒子の境界が不明瞭であることが分かる。

【図 8】本発明の多孔質セルロース凝集体 A（実施例 1）の電子顕微鏡による粒子断面写真。図 1 で示される「明確なピーク部分」に相当する細孔径の粒子内細孔が発達した様子が観察された。

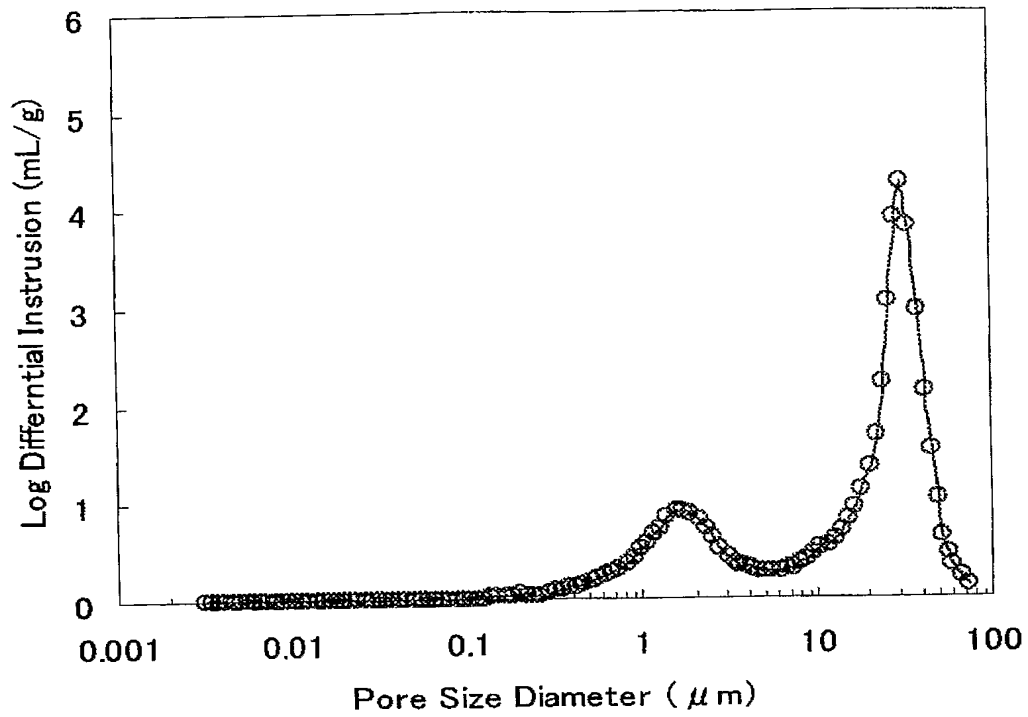
【図 9】セルロース粉末 O（比較例 7）の電子顕微鏡による粒子断面写真。セルロース粒子が剛直に結合することで、密に結合した構造が確認される。粒子内細孔は疎らで、発達したものではなく、水銀ポロシメトリーによる細孔容積も小さかった。

【図 10】実施例 1～8 におけるセルロース粒子 A～H および比較例 1～12 におけるセルロース粉末または粒子 I～T の安息角と硬度（それぞれ 0.5 g 秤取り、20 MPa の圧縮圧で  $\phi 1.1$  cm の円柱状成型体とした円柱状成型体の硬度）の関係を示すグラフ。実施例 1～8 は、安息角  $44^\circ$  未満の領域においても、硬度が 165 N 以上であり、流動性と成形性のバランスに優れることが分かる。それに対し、比較例 1～12 は、安息角  $44^\circ$  未満で、165 N 以上のものは得られず、165 N 以上が得られるものは、安息角が  $44^\circ$  以上となり、流動性と成形性のバランスが悪いことが分かる。本発明のように賦形剤として使用される見掛け比容積の全域、例えば  $2.0 \sim 6.0 \text{ cm}^3/\text{g}$  において、20 MPa の硬度が 165 N 以上であり、安息角が  $44^\circ$  未満である成形性、流動性に優れるものはなかった。

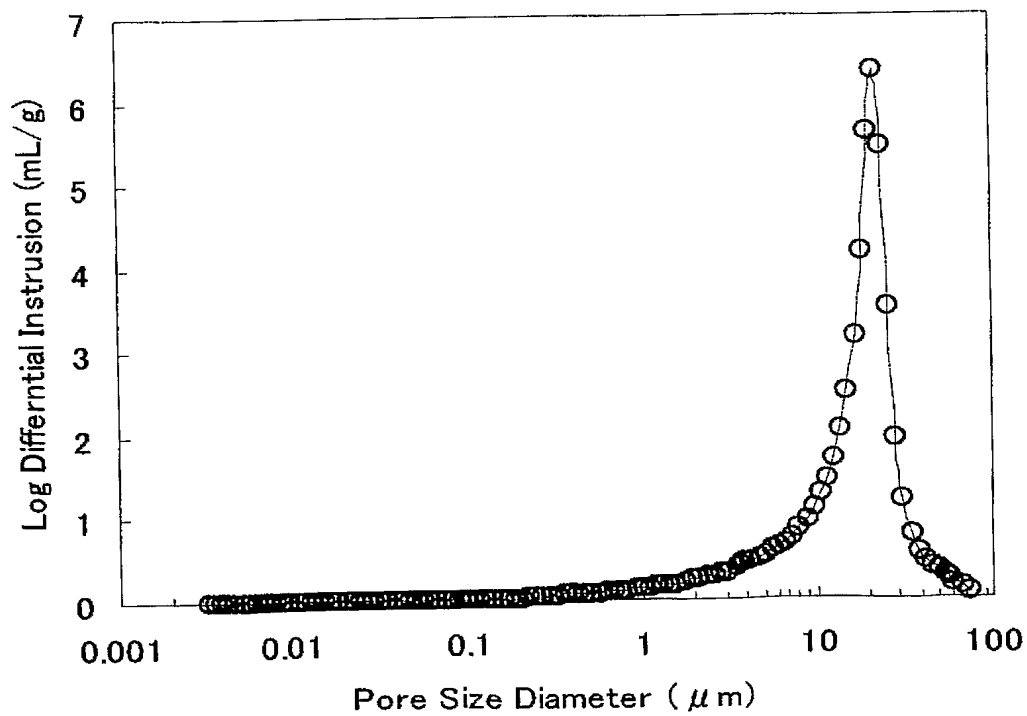
【図 11】実施例 1～8 におけるセルロース粒子 A～H および比較例 1～12 におけるセルロース粉末または粒子 I～T の、硬度と崩壊（いずれも、それぞれのセルロースを 0.5 g 秤取り、20 MPa の圧縮圧で  $\phi 1.1$  cm の円柱状成型体とした円柱状成型体の硬度と崩壊）の関係を示すグラフ。実施例 1～8 は、硬度が 160 N～400 N 以上の全ての領域において、崩壊時間が 75 秒以下であり、硬度と崩壊のバランスに優れることが分かる。それに対し、比較例 1～12 は、硬度が高くなると極端に崩壊が遅延する系もあり、160 N 以上において、75 秒以下の崩壊を示すものはなかった。本発明のように賦形剤として使用される見掛け比容積の全域、例えば  $2.0 \sim 6.0 \text{ cm}^3/\text{g}$  において、20 MPa の硬度が 165 N 以上であり、崩壊時間 75 秒以下である成形性、崩壊性に優れるものはなかった。

【書類名】 図面

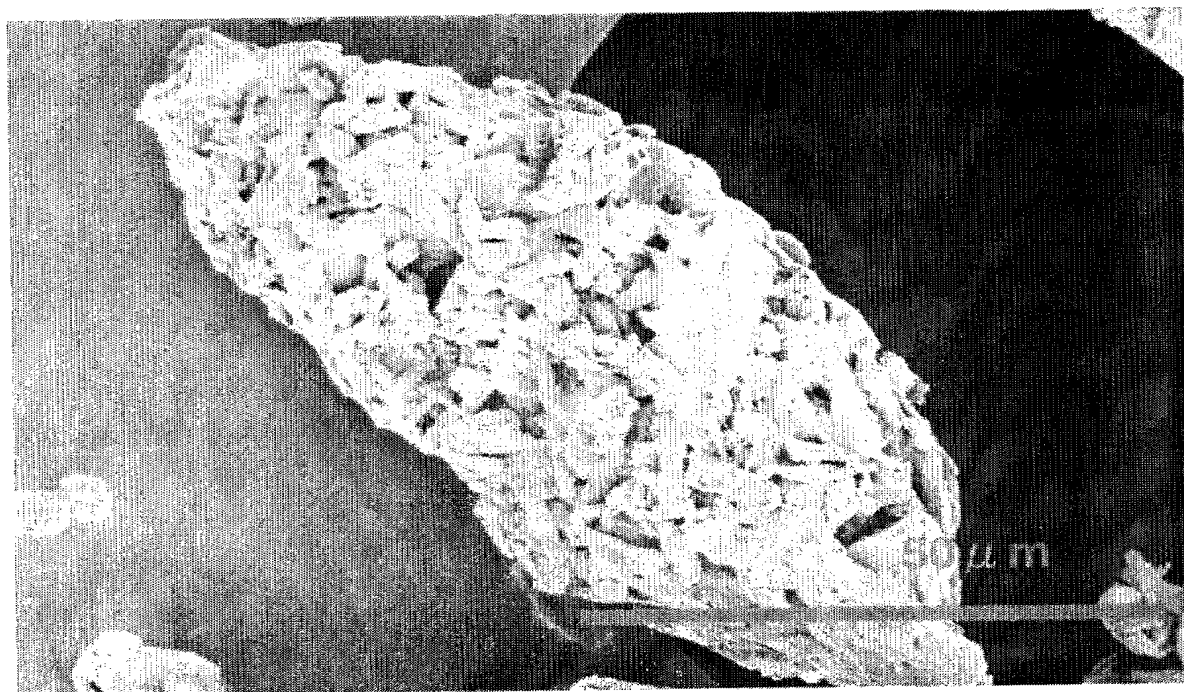
【図 1】



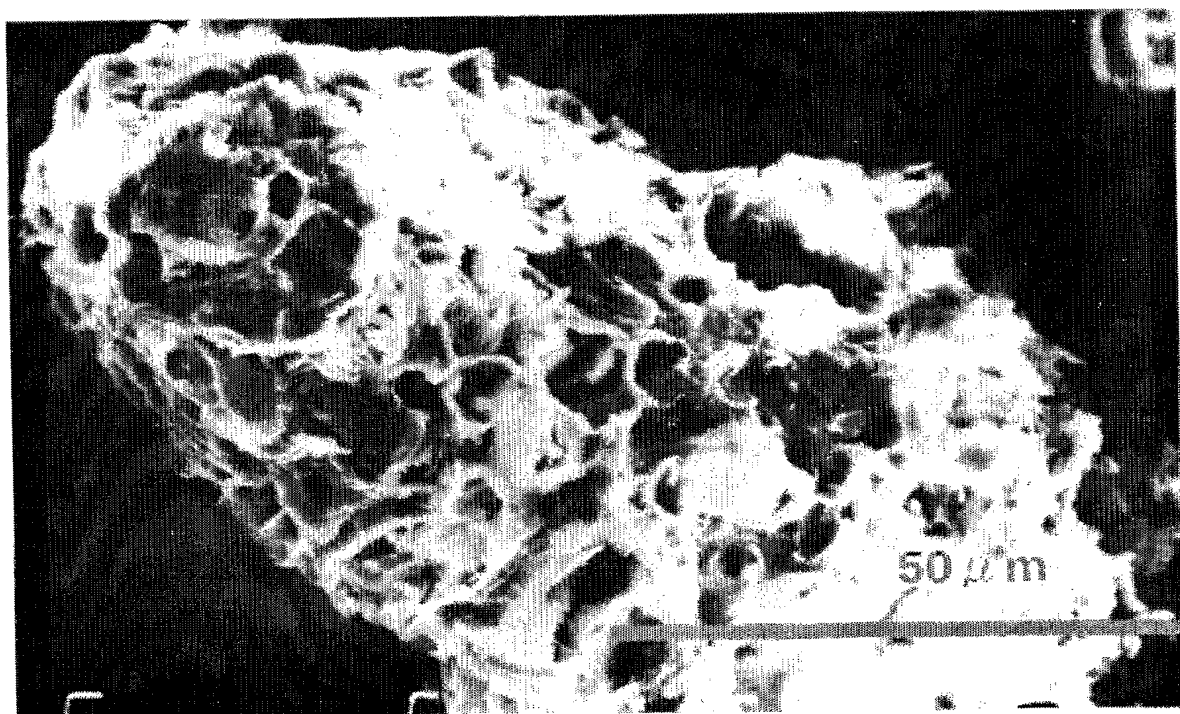
【図 2】



【図 3】

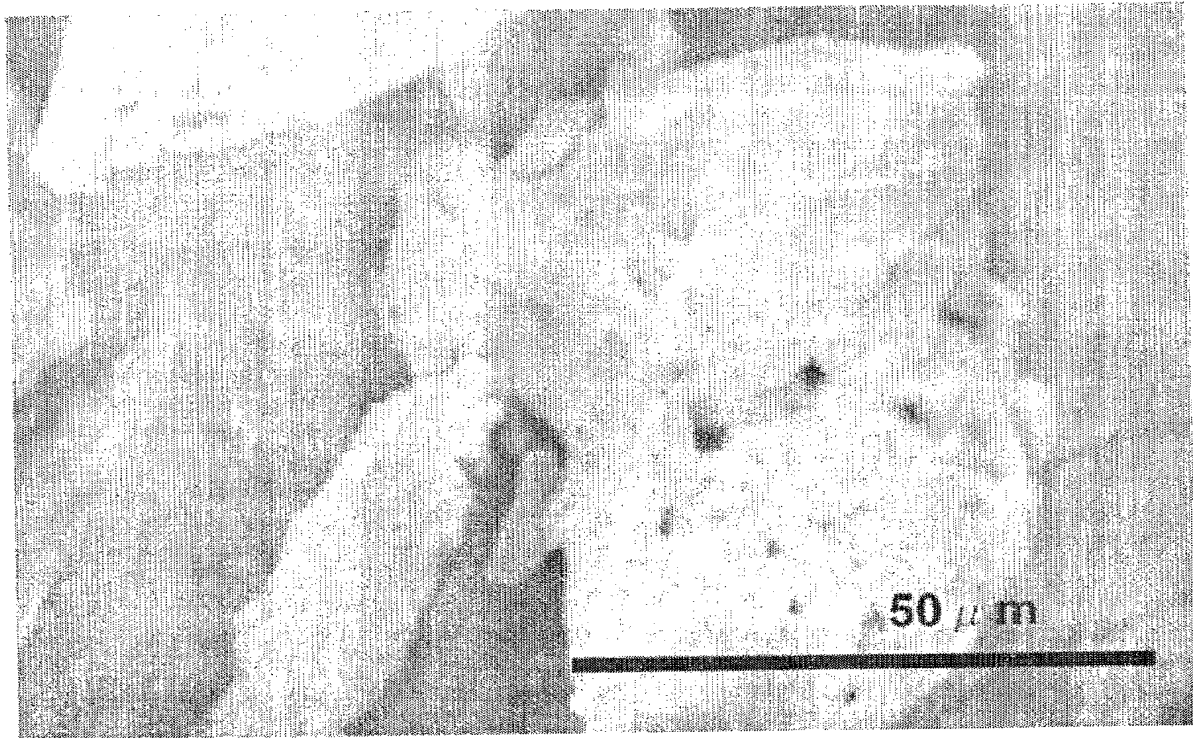


【図 4】

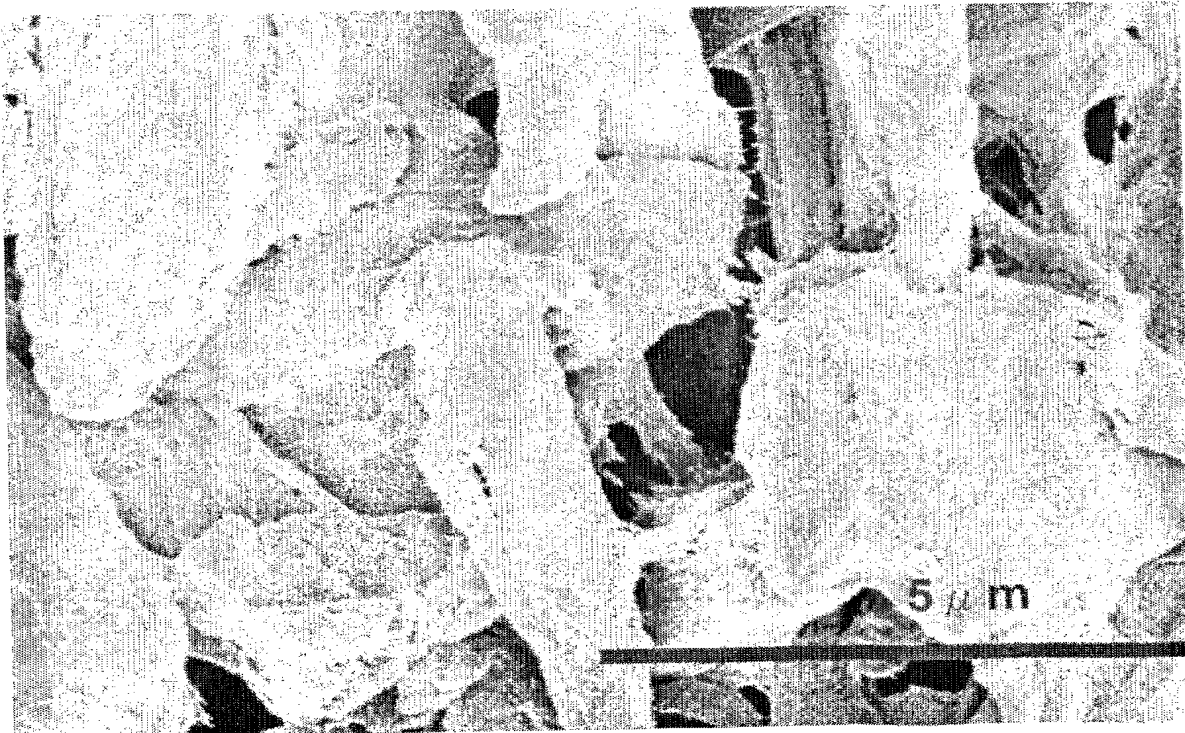




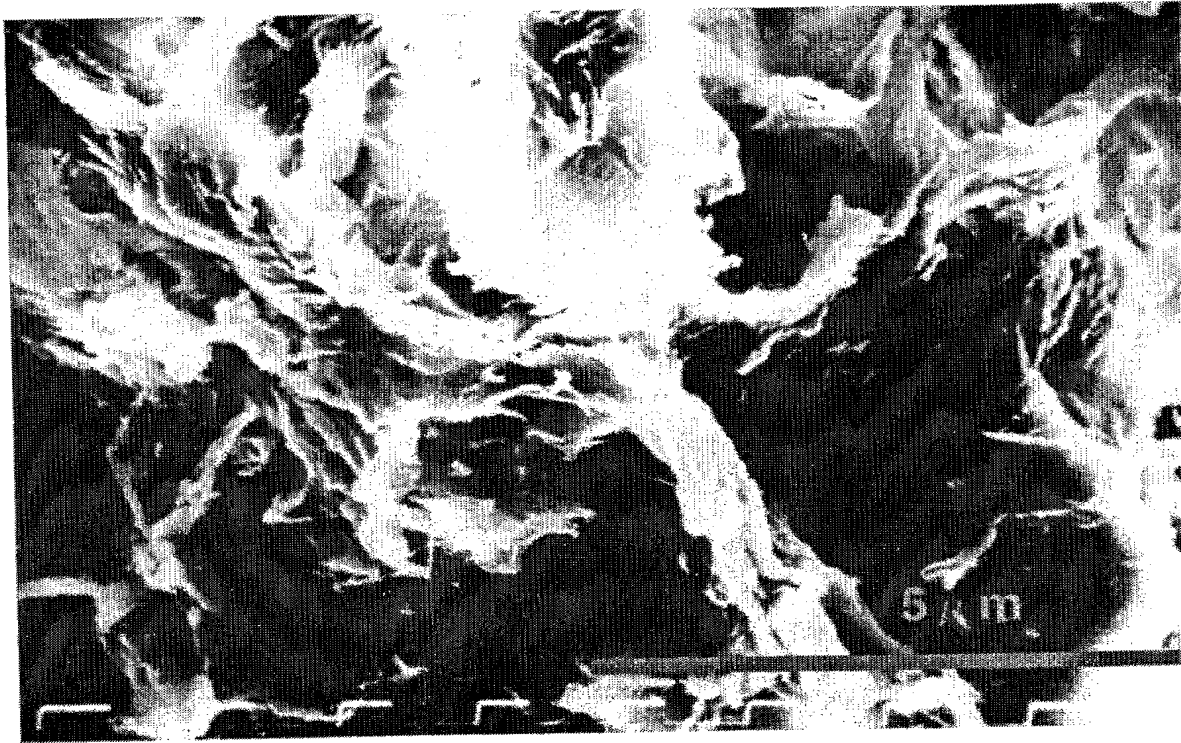
【図 5】



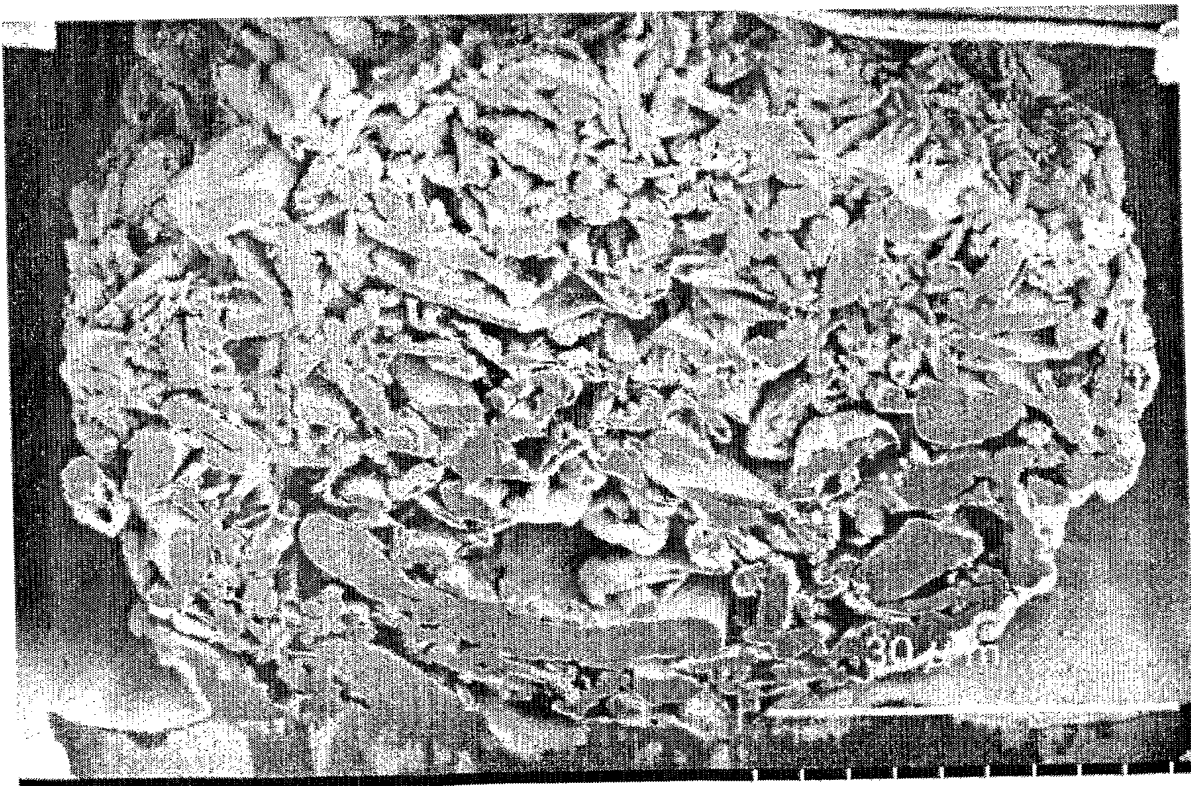
【図 6】



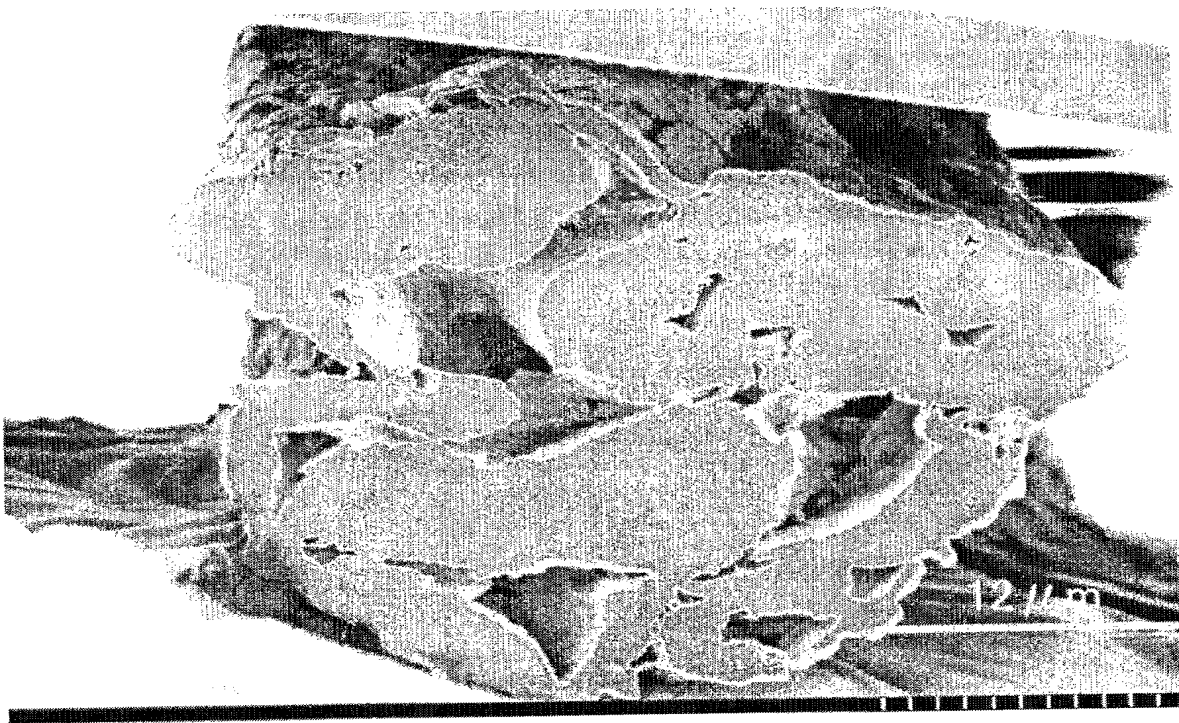
【図 7】



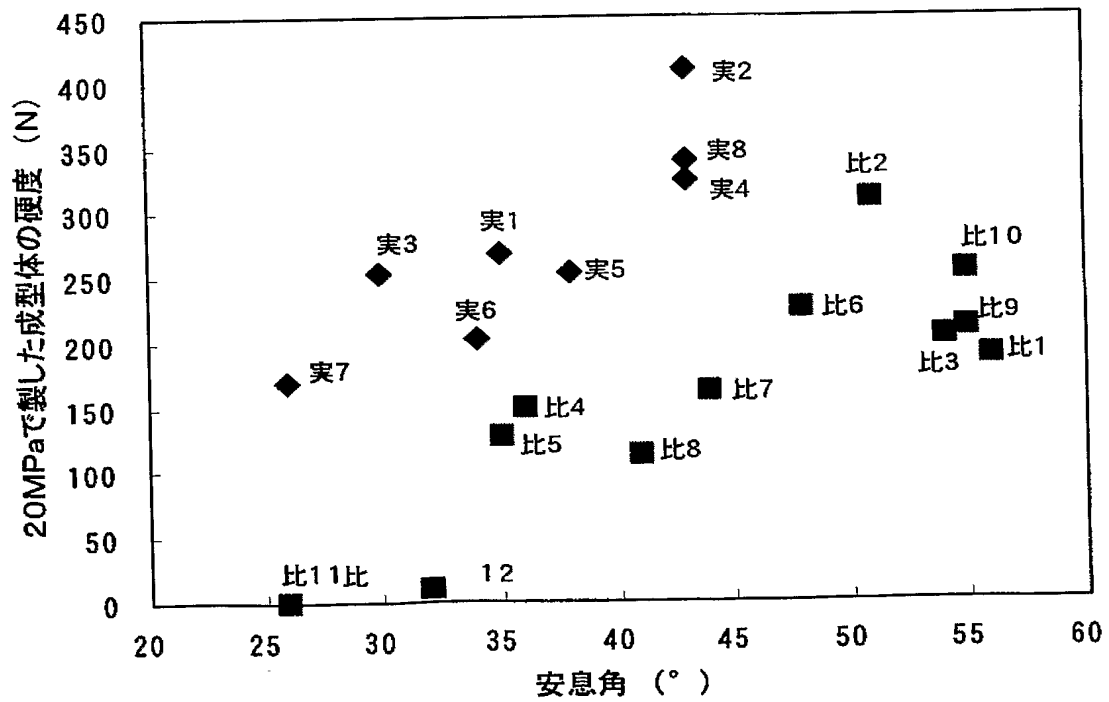
【図 8】



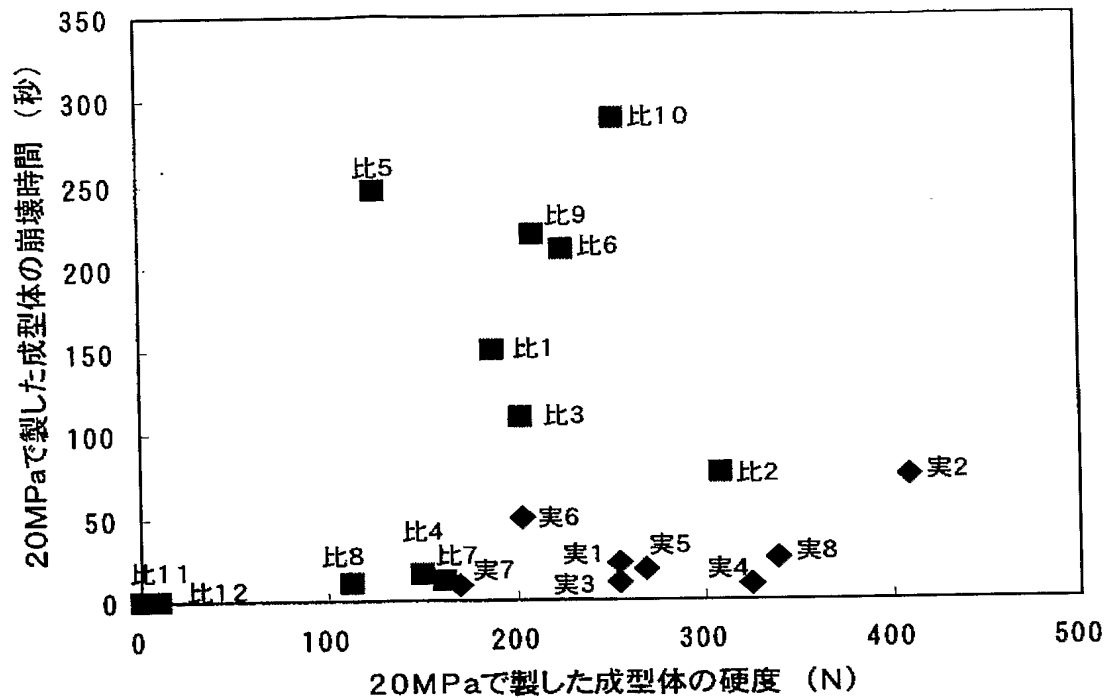
【図9】



【図10】



【図 11】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 粒内細孔容積の大きいセルロース粒子を実現することにより、各種活性成分を含む成型体の製造に適した、優れた成形性、流動性、崩壊性を有する賦形剤を提供すること。

【解決手段】 セルロース一次粒子が凝集した二次凝集構造を有し、粒子内細孔容積が  $0.265 \text{ cm}^3 / \text{g}$  以上であり、I型結晶を含有し、平均粒子径が  $30 \mu\text{m}$  を超え、比表面積が  $1.3 \sim 20 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、安息角が  $44^\circ$  未満であり、水中で崩壊する性質を有すること特徴とする多孔質セルロース凝集体。

【選択図】 選択図なし

特願 2 0 0 4 - 0 2 4 8 7 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 0 3 0 4 6 3 1 4 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 8 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区有楽町一丁目 1 番 2 号

氏 名

旭化成ケミカルズ株式会社